



**HAL**  
open science

# LES PORTEURS DE VIRUS: ANALYSE DES ÉTATS D'ÉQUILIBRE ENTRE LE VIRUS ET SON HÔTE

Pastoret Pp, Thiry E, Dubuisson J

► **To cite this version:**

Pastoret Pp, Thiry E, Dubuisson J. LES PORTEURS DE VIRUS: ANALYSE DES ÉTATS D'ÉQUILIBRE ENTRE LE VIRUS ET SON HÔTE. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1987, 18 (3), pp.181-191. hal-00901707

**HAL Id: hal-00901707**

**<https://hal.science/hal-00901707v1>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Article de synthèse

## LES PORTEURS DE VIRUS : ANALYSE DES ÉTATS D'ÉQUILIBRE ENTRE LE VIRUS ET SON HÔTE

PASTORET PP, THIRY E et DUBUISSON J

*Virologie, Immunologie et Pathologie des maladies virales, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 45, rue des Vétérinaires, B-1070, Bruxelles*

reçu le 07/07/86/accepté le 28/12/86

### Abstract

VIRUS PERSISTENCE — ANALYSIS OF EQUILIBRIUM STATES BETWEEN VIRUS AND ITS HOST. — The various mechanisms of virus persistence are described. Four kinds of virus persistence are presented, depending on their epidemiological significance, persistence associated with continuous multiplication and transmission (feline calicivirus, calf rotavirus); persistence associated with continuous multiplication but discontinuous transmission (equine infectious anemia retrovirus); persistence with continuous multiplication associated with immunotolerance (feline leukaemia retrovirus; mucosal disease pestivirus); latent carrier state with discontinuous transmission (feline and pigeon herpesvirus; infectious bovine rhinotracheitis herpesvirus). The classification of these kinds of virus persistence is based upon their epidemiological significance, even if the mechanisms allowing the persistence are completely different.

### Plan

Introduction

Pathogénie et épidémiologie simplifiée avec multiplication et transmission continue.

Les mécanismes du portage

Le portage avec multiplication et transmission continue

Le portage avec multiplication continue et transmission discontinue

Le portage avec multiplication continue associée à de l'immunotolérance

1. L'infection du chat par le virus de la leucémie féline
2. L'infection du bovin par le virus BVD (pestivirus)

Le portage latent avec transmission discontinue

1. Conditions de transmission de certaines infections par herpèsvirus
2. Conditions de la réactivation et la réexcrétion de certains herpèsvirus

Conclusions

Dans un article récent, Walter Plowright (1985) a résumé les conditions qui lui semblaient devoir être réunies pour l'éradication d'une maladie comme la peste bovine par la vaccination. Les conditions qui favorisent l'éradication d'une maladie découlent, par analogie, des conditions définies par Fenner (1982) pour la variole humaine. Parmi les conditions qui pourraient favoriser l'éradication de la peste bovine, figure le fait que le virus est non seulement fragile, mais qu'il provoque une infection de courte durée et qu'il confère une immunité complète à vie. En d'autres termes, il faut qu'il y ait absence d'infections subcliniques ou d'excrétion silencieuse, que les animaux en période d'incubation ou prodromiques ne soient pas contagieux et qu'il y ait absence de portage asymptomatique ou de récurrence de contagiosité ou de maladie; enfin, qu'il n'y ait pas de réservoir alternatif.

Pour assurer la pérennité des virus, la nature a donc sélectionné les conditions inverses. Parmi les stratégies les plus communément adoptées par les virus pour assurer leur pérennité figurent les différents modes de portage; l'existence d'animaux porteurs de virus, si possible à vie, après une première infection (Pastoret *et al* 1985, Mahy 1985, Brunell 1981). L'existence d'animaux porteurs confère très souvent un énorme avantage

au virus, notamment en réduisant de manière considérable la taille de la population d'animaux sensibles nécessaires à sa survie. C'est ainsi que l'on a estimé à 500 000 la taille de population nécessaire à l'endémicité de la rougeole en conditions insulaires (Black 1966). Dans ces conditions, le virus de la rougeole qui donne lieu à des infections chez l'homme comparables à celle de la peste chez les bovins (c'est-à-dire des infections de courte durée donnant lieu à une immunité complète et de longue durée) peut persister de manière endémique dans une population. Par contre, la taille critique de la population nécessaire à la survie d'une infection latente, comme l'infection par l'herpèsvirus de la varicelle, se réduit considérablement. Si l'analyse quantitative de situations provoquées par les infections de premier type est abordable à l'échelle d'une population (Anderson and May 1983, 1985), par contre l'abord quantitatif des infections du second type est plus difficile (Anderson and May 1982), et il faut commencer par une analyse plus fouillée des événements qui se passent à l'échelle individuelle (Thiry *et al* 1985a, Pastoret *et al* 1986, Yorke *et al* 1979).

Le but du présent article est de présenter, après une brève description des événements qui suivent une infection conventionnelle, de premier type, une analyse des mécanismes qui conduisent à la naissance d'animaux porteurs de virus et des conséquences épidémiologiques qui en découlent.

### **Pathogénie et épidémiologie simplifiées d'une infection virale sans portage**

Le virus est un parasite intracellulaire obligé ; s'il ne peut être maintenu dans l'organisme infecté, sous une forme ou une autre, son seul souci est de trouver, dans les plus brefs délais, une nouvelle cellule à infecter. La nouvelle cellule peut se trouver au sein du même organisme, ou après excrétion, au sein d'un animal contemporain indemne, vierge d'infection. L'animal va réagir à l'infection par une réponse immunitaire non spécifique et spécifique qui aura pour effet ultime d'éliminer le virus après une phase d'excrétion et d'interdire une multiplication virale ultérieure au sein du même organisme ; si la phase d'excrétion et de transmission ne se produit pas, l'espèce animale constitue un cul-de-sac épidémiologique (ex: maladie d'Aujesky chez les carnivores domestiques). Lors d'une infection virale que l'on peut qualifier de «conventionnelle», l'animal qui a surmonté l'infection et a éliminé le virus devient réfractaire à une infection ultérieure, parfois pour toute la durée de sa vie et sort ainsi complètement du circuit épidémiologique.

Cette séquence d'événements est une séquence «idéale», car elle recouvre en réalité,

pour ce même type d'infection, un éventail de situations extrêmement variées. Cet éventail comprend en effet notamment la situation observée dans le cas de la rage vulpine (Aguilar-Sétien *et al* 1985) où les animaux meurent obligatoirement une fois la maladie déclarée et où l'on ne détecte pas d'anticorps spécifiques du virus chez les animaux sains de la zone contaminée. Dans ce cas, les chances de voir se constituer au sein des populations de renards des noyaux de sujets immunitairement résistants sont donc nulles (Wandeler *et al* 1974, Barrat *et al* 1985) ou très faibles, car des états de co-adaptation pourraient cependant exister (Carey and McLean 1983). Le virus a donc toujours à sa portée des individus qui sont obligatoirement sensibles.

Pour d'autres infections, l'immunité conférée est de courte durée et autorise rapidement une nouvelle circulation du virus. Ainsi, les bovins qui ont surmonté une atteinte par le virus de la fièvre aphteuse peuvent faire dans l'année qui suit un aphte primaire après infection par un sérotype identique au sérotype initial. Cet aphte primaire n'est pas suivi de dissémination systématique et de l'apparition subséquente d'aphtes secondaires, mais il assure une excrétion du virus à bas bruit et sa circulation au sein d'une population immune (Saliki et Pastoret 1985).

En outre, d'autres mécanismes compensatoires assurent le maintien d'infections de type conventionnel au sein de populations immunes comme celui de l'existence d'une grande variété de sérotypes pour certains virus.

Dans certains cas cependant, l'infection primaire de l'animal par un virus n'est pas suivie de son élimination, et l'animal devient porteur de virus, parfois pour la vie. Dans ce cas, l'excrétion de virus est constante ou intermittente. Les mécanismes qui autorisent ce type de situation sont à nouveau extrêmement variés. Cette propriété a d'importantes conséquences pour l'épidémiologie de ces infections.

### **Les mécanismes du portage**

Pour ne pas être éliminé de l'organisme, le virus doit principalement échapper à l'action de la réponse immunitaire (Mims and White 1984). Les moyens d'y parvenir sont complexes et variés, mais peuvent être schématisés comme suit :

- 1) multiplication au niveau d'un organe cible, immunologiquement mal défendu, comme l'oropharynx (ex: calicivirose féline ; infection par rotavirus chez le veau) ;
- 2) variations antigéniques successives au sein de l'animal infecté (ex: anémie infectieuse équine) ;
- 3) transmission verticale (ex: certains Retroviridae) ;

- 4) parenté antigénique avec un virus préexistant (ex : retrovirus félines endogène et exogène);
- 5) établissement d'un état d'immunotolérance après infection transplacentaire (ex : l'infection des bovins par le pestivirus de la maladie des muqueuses);
- 6) établissement d'un état latent (ex : les infections par Herpesviridae; le cas de la rhinotrachéite infectieuse bovine);
- 7) induction d'un état d'immunodépression;
- 8) inefficacité des mécanismes immunitaires existants (ex : faible sensibilité à l'interféron; inefficacité des anticorps produits;...).

Certaines infections virales suivies de portage participent de plusieurs mécanismes, et il existe à nouveau un éventail de possibilités variées situées entre des situations extrêmes, idéales. Certaines familles de virus ont opté pour certains types de mécanismes spécialisés. Les Retroviridae peuvent être cités à titre d'exemple du fait de leurs particularités biochimiques et de la possession de la « transcriptase inverse » (reverse-transcriptase ou DNA polymérase RNA dépendante) qui leur permet de transcrire leur génome qui est du RNA en DNA bicaténaire qui peut s'intégrer au sein du génome de la cellule-hôte. Les Herpesviridae peuvent également être cités à titre d'exemple, car ils ont développé un système unique de silence de l'information virale entrecoupé d'accès de réactivation suivis ou non de réexcrétion (Hill 1985). Les Pestivirus se sont spécialisés dans l'infection transplacentaire et l'induction d'états d'immunotolérance.

En outre, les mécanismes étant extrêmement diversifiés et certains virus moins spécialisés jouant sur plusieurs tableaux à la fois, il est difficile de faire rentrer toutes les situations dans des moules clairement définis. Certaines situations plus univoques seront donc prises à titre d'exemple. Compte-tenu de cette variété de mécanismes, il paraît plus opportun d'opter pour une classification basée sur les conséquences épidémiologiques du portage (ou en terme écologique, de co-adaptation entre hôte et virus et de survie des deux partenaires) indépendante des mécanismes sous-jacents. C'est ainsi que l'on peut distinguer plusieurs types de portage selon leurs conséquences épidémiologiques :

- 1) le portage avec multiplication et transmission continues;
- 2) le portage avec multiplication continue et transmission discontinue;
- 3) le portage avec multiplication continue associé à de l'immunotolérance;
- 4) le portage latent avec transmission discontinue.

Des exemples peuvent servir de base à la description de ces quatre types de situations.

### **Le portage avec multiplication et transmission continues**

Un bon exemple de la situation la plus simple, c'est-à-dire le portage avec multiplication et transmission continues, peut être trouvé dans l'infection du chat par le calicivirus félin et dans celle du veau par le rotavirus bovin, du moins pendant un certain laps de temps après l'infection primaire.

Le calicivirus félin, qui infecte l'oro-pharynx et l'appareil respiratoire antérieur du chat, se maintient dans la population féline de trois manières différentes (Gaskell 1984): soit il se transmet directement d'animal infecté en phase aiguë à l'animal réceptif, soit il se maintient un certain temps dans le milieu extérieur et peut ainsi se transmettre indirectement à des animaux réceptifs pendant un temps variable selon la température et l'humidité relative; enfin, le virus peut se maintenir chez l'animal lui-même après primo-infection. Certains chats deviennent en effet porteurs après guérison de la phase aiguë de la maladie. Chez un animal porteur, le calicivirus félin est excrété de manière quasi continue et un animal est réellement considéré comme porteur s'il excrète du virus pendant 30 jours ou plus. Chez la majorité des animaux, l'excrétion virale finit par cesser, mais certains peuvent rester porteurs à vie. Les animaux porteurs de calicivirus félin se répartissent en trois groupes, selon la quantité de virus excrétée: élevée, moyenne ou faible. Une enquête réalisée en Grande-Bretagne, portant sur 1 500 chats cliniquement normaux, a démontré que les porteurs de calicivirus félin sont particulièrement répandus: 40 % des chats d'élevage, 25 % de ceux présentés à des expositions et 8 % des chats de compagnie, excrètent du virus. Cette situation explique que la maladie frappe plus souvent les rassemblements de chats.

Un autre exemple peut être trouvé dans l'infection du veau par le rotavirus bovin (Pastoret *et al* 1984). L'infection par le Rotavirus bovin est une infection ubiquiste (Schwers *et al* 1984a), car elle est présente dans tous les troupeaux; une enquête sérologique menée au Maroc a en effet montré qu'il existait des traces sérologiques de l'infection dans tous les troupeaux quel que soit leur taille ou leur degré d'isolement. Seul le pourcentage des animaux séropositifs diffère, avec une très forte incidence dans les troupeaux importants. Le pourcentage de séroconversion n'est qu'un indicateur épidémiologique et ne traduit que le degré d'exposition à l'antigène. La transmission de l'infection s'opère toujours de manière horizontale, souvent peu de temps après la naissance (Dagenais 1981). La principale source de rotavirus dans le milieu sont les matières fécales des veaux diarrhéiques qui sont extrêmement riches en particules virales. Cependant, des animaux excréteurs sains existent

(Scherrer *et al* 1976, Schwers *et al* 1982); c'est ainsi qu'en station expérimentale, certains veaux excrètent le rotavirus de manière asymptomatique jusqu'à trois mois après la naissance. Les raisons de cette excrétion continue sont une multiplication non contrôlée du virus ou des réinfections successives (Schwers *et al* 1984b). En effet, la lumière du tube digestif est mal protégée, et il semble qu'un état d'équilibre s'installe entre l'hôte et le virus; le virus intervenant lui-même dans le contrôle de sa multiplication grâce à l'induction d'interféron (Vandenbroecke *et al* 1984).

En outre, comme le mécanisme d'interférence (particulièrement bien induit par les virus possédant du RNA bicaténaire) est un mécanisme de défense précoce non spécifique induit à la fois de manière locale et systémique par l'infection à rotavirus, l'exposition du jeune animal à une infection par rotavirus précocement après la naissance, pourrait l'aider à surmonter d'autres infections virales concomitantes. Il pourrait donc être intéressant, pour la survie du jeune animal, d'être exposé, peu après la naissance, à l'infection par un virus ubiquiste, peu pathogène mais excellent inducteur d'interféron (Pastoret PP, Saliki J, Thiry E, Schwers A, Thomas I, Analysis of the adaptation between viruses and their hosts at the individual level. Proceedings, 17th Congress IUGB, Brussels, September 1985). En d'autres termes, dans des circonstances écologiques normales, cette infection pourrait constituer un avantage.

### **Le portage avec multiplication continue et transmission discontinue**

Un excellent exemple de ce type de situation est donné par l'infection du cheval par le rétrovirus responsable de l'anémie infectieuse équine (Toma 1978). Il s'agit d'un état de portage dans lequel le virus est continuellement exprimé dans l'organisme en quantité variable et sans excrétion nécessairement concomitante. L'inoculation du virus de l'anémie infectieuse équine à des chevaux entraîne une maladie qui se traduit par des états de crise entrecoupés de périodes d'accalmie. Au cours des crises, le virus est présent dans tous les organes et atteint de fortes concentrations dans le sang. Le titre de la virémie diminue après la crise et reste faible, en général, pendant les périodes apyrétiques. Il peut être suffisamment bas pour que le virus ne puisse pas être décelé dans le sang par inoculation à des cultures de cellules sensibles; mais l'injection de grandes quantités de sang à un cheval sain révèle habituellement la pérennité de la virémie. Dans les conditions naturelles, la transmission de l'infection entre animaux contemporains s'opère par les tabanidés. Cette transmission est purement mécanique et a

d'autant plus de chance de réussir que le sang est riche en virus et que le taon n'a pas un trop long trajet à parcourir entre chaque repas de sang sur des animaux différents. La raison de cette virémie persistante se caractérisant par les accès de multiplication virale suivis de silence relatif est une dérive antigénique du virus. Cette dérive antigénique du virus a été démontrée par Kono *et al* (1973). Ils ont en effet démontré qu'au cours de l'infection d'un cheval, les antigènes périphériques du virion, intervenant dans la neutralisation, subissaient une dérive antigénique entraînant l'apparition de variants antigéniques auxquels l'organisme s'adapte en produisant, avec un certain décalage, des anticorps neutralisant la nouvelle spécificité. Ce phénomène permet d'expliquer la coexistence presque constante, dans le sang d'un cheval infecté, du virus et d'anticorps spécifiques. Cette dérive antigénique s'interrompt ou ne se produit pas chez la plupart des chevaux infectés, car après une première crise ou un petit nombre de crises, ils demeurent apparemment sains et infectés de manière inapparente pendant le reste de leur vie. Cependant, chez un cheval en état d'infection asymptomatique depuis plusieurs mois ou plusieurs années, on parvient, par un traitement approprié (dexaméthasone ou cyclophosphamide) à déclencher une crise au cours de laquelle on peut isoler une souche de virus possédant une nouvelle spécificité des antigènes d'enveloppe (Kono *et al* 1976).

Les anticorps neutralisants apparaissent environ 30 jours après l'infection primaire de l'animal. Cependant, le sérum d'un animal infecté est capable de neutraliser le virus qu'il hébergeait un mois auparavant ou davantage, mais non le virus présent chez l'animal au moment où le sang a été prélevé.

Ce mécanisme de dérive antigénique associé à la possibilité d'intégration dans le génome cellulaire explique le portage du virus de l'anémie infectieuse équine.

Une situation similaire a été observée dans une autre maladie associée à l'infection par un rétrovirus; il s'agit de visna-maedi chez le mouton (Thiry et Pastoret 1981). La maladie se caractérise en effet par une évolution lente et la persistance du virus dans l'organisme en dépit de l'existence d'une réponse immunitaire spécifique. La transmission de la maladie se fait essentiellement par contact direct prolongé et la voie principale d'infection est l'appareil respiratoire (De Boer *et al* 1979). La persistance du virus dans l'organisme s'explique par deux phénomènes distincts:

- 1) une dérive antigénique;
- 2) la présence de génome viral exprimé dans les tissus.

En effet, à intervalles irréguliers apparaissent dans l'organisme infecté, des virus mutants, anti-

généiquement différents de la souche d'inoculation et des mutants décelés antérieurement chez le même animal. Lors de l'apparition d'un virus mutant, le mouton possède des anticorps spécifiques, mais dirigés contre le virus précédent : il ne peut donc réagir immédiatement contre cette nouvelle invasion (Griffin *et al* 1978, Narayan *et al* 1977a, 1978). En outre, du DNA proviral a pu être mis en évidence dans les cellules du plexus choroïde d'un mouton infecté expérimentalement avec le virus visna. Dans ces cellules, la réplication virale serait temporairement bloquée. Le matériel génétique du virus, maintenu de façon stable dans les tissus, s'exprimerait ultérieurement, à la faveur de certaines circonstances (Narayan *et al* 1977b). Une fois les premiers signes cliniques observés, l'issue est toujours fatale. Toutefois, certains moutons infectés pourraient faire des formes avortées.

### **Le portage avec multiplication continue associée à de l'immunotolérance**

#### *1. L'infection du chat par le virus de la leucémie féline*

Un exemple de portage associé à des phénomènes d'immunotolérance nous est encore donné par la famille des Retroviridae.

En effet, les Retroviridae ont la propriété de s'intégrer à l'état de DNA proviral dans le génome cellulaire. Certains d'entre eux sont transmis de manière génétique vraie. Le retrovirus félin, agent de la leucémie féline (Jarrett *et al* 1964) présente un cas particulier.

Les chats virémiques, cliniquement sains, sont une source constante de nouvelles infections. Ces animaux peuvent excréter de grandes quantités de virus par leur salive et par leur urine pendant des années. L'efficacité de la transmission du virus est particulièrement grande lorsque des animaux porteurs sont maintenus en compagnie d'autres chats, puisque la transmission du virus s'opère presque exclusivement par contact direct (Hardy *et al* 1973, Jarrett 1975). Les portes d'entrée du virus dans l'organisme sont les cavités orale ou nasale à partir desquelles l'agent est disséminé par voie sanguine, ce qui provoque l'infection de la moelle osseuse. En retour, l'infection de la moelle osseuse peut provoquer une virémie suivie de l'excrétion de virus.

Le cours et l'issue d'une infection peuvent être :

- 1) une virémie transitoire qui produit une immunité humorale solide;
- 2) une virémie persistante sans anticorps spécifiques démontrables;
- 3) une virémie persistante s'accompagnant de hauts titres en anticorps spécifiques;

4) une infection latente.

Cette diversité de réponse à l'infection s'explique en partie par l'existence d'un rétrovirus endogène, apathogène du chat (Okabe *et al* 1976, Niman *et al* 1977). En effet, l'efficacité de la formation d'anticorps dirigés contre le virus est compromise par les parentés structurelles et antigéniques du virus FeLV avec le retrovirus endogène, apathogène du chat (Hokoma Soe *et al* 1983). Seules les structures du FeLV qui diffèrent de celles du virus endogène sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire du chat et induisent en conséquence une réponse. Les séquences intégrées du DNA du virus endogène présentent des délétions qui les rendent incapables de coder pour un virus infectieux. Elles proviendraient de l'intégration dans les cellules germinales d'un virus écotrope complet suivi de délétion, ou de l'intégration d'un variant défectif, délété, préexistant du virus infectieux. En outre, les particules C du virus écotrope semblent résulter d'un phénomène de recombinaison entre des virus appartenant aux groupes A ou B avec le retrovirus endogène (Moennig 1986). Une part des particularités du portage asymptomatique du FeLV peut s'expliquer par un mécanisme extrêmement subtil dépendant de la transmission héréditaire par l'animal d'une part des séquences du génome viral. Il faut cependant rappeler que cette situation n'est pas commune à tous les Retroviridae et que, par exemple, le virus de la leucose bovine est purement exogène (Kettmann R. Étude du rôle du provirus dans la leucémogénèse par le virus de la leucémie bovine. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, Gembloux, 1985-1986).

Dans d'autres circonstances, pour d'autres familles de virus, l'immunotolérance est induite par le passage transplacentaire du virus à un moment déterminé de la gestation; un excellent exemple en est donné par le pestivirus responsable de la maladie des muqueuses chez le bovin.

#### *2. L'infection du bovin par le virus BVD (pestivirus)*

Le virus de la maladie des muqueuses (MD) ou le virus BVD (Bovine Viral Diarrhoea) est actuellement classé parmi les pestivirus en compagnie du virus responsable de la peste porcine classique et celui de la maladie de Border chez le mouton (Nettleton *et al* 1985). On connaît deux types biologiques du virus, les souches cytopathogènes et les souches non-cytopathogènes; la séquence nucléotidique complète d'une souche cytopathogène est connue (Renard *et al* 1985).

Le caractère ubiquitaire du virus, qui souvent n'est pas en relation avec une maladie, implique que beaucoup d'infections doivent être subcliniques. En primo-infection, le virus BVD provoque

des symptômes entériques ou respiratoires tout autant qu'il est responsable de maladies congénitales (Kahrs 1973).

En effet, les conséquences les plus sérieuses de l'infection surviennent lorsque le virus BVD infecte des animaux sensibles en début de gestation. L'infection expérimentale de femelles gestantes a montré que le virus peut être à l'origine d'une grande variété de maladies fœtales, allant de la mort fœtale suivie d'avortements jusqu'à la naissance de veaux cliniquement normaux, dont certains peuvent être infectés de manière persistante par le virus BVD tout en restant en bonne santé pendant des années (Coria and Mc Clurkin 1978a). La voie d'infection fœtale est la voie transplacentaire. Le contact de femelles gestantes sensibles avec le virus provoque l'apparition d'une virémie. Le virus se multiplie au niveau du tissu caronculaire, traverse le placenta et infecte le fœtus (Van Oirschot 1983).

Le résultat d'une infection intra-utérine dépend pour beaucoup du degré de développement fœtal au moment de l'infection : les pires conséquences surviennent si l'exposition se produit au début de la gestation. En effet, les infections expérimentales ont montré que la sensibilité du fœtus décroît avec l'âge (Kendrick 1971, Casaro *et al* 1971).

Les conséquences d'une infection fœtale précoce sont imprévisibles et résultent de l'issue d'un jeu d'équilibre dynamique entre les propriétés du virus et de l'hôte. L'éventail des séquelles possibles de l'infection fœtale précoce a été observé dans le cadre d'une étude au cours de laquelle quinze génisses ont été infectées au 100<sup>e</sup> jour de la gestation. Il en résulte cinq mortalités fœtales et la naissance de dix veaux vivants. Tous présentaient des signes de retard de croissance intra-utérine. Le virus fut retrouvé chez huit veaux qui ne possédaient pas d'anticorps neutralisants décelables ; ces veaux étaient nés immunotolérants au virus BVD puisque les deux individus restants chez lesquels le virus n'a pu être isolé, possédaient des anticorps neutralisants (Done *et al* 1980). Une étude plus récente a montré que l'immunotolérance spécifique au virus BVD peut être induite en exposant des mères séronégatives entre le 42<sup>e</sup> et le 125<sup>e</sup> jour de la gestation (Mc Clurkin *et al* 1984).

Par contre, si les veaux sont infectés en fin de gestation (après six mois), l'infection ne produit que rarement une maladie et induit une réponse spécifique similaire à celle de la période post-natale, de sorte que les veaux naissent dépourvus du virus, mais pourvus d'anticorps neutralisants (infection conventionnelle s'accompagnant du rejet du virus après l'infection primaire) (Ward *et al* 1969, Braun *et al* 1973, Brown *et al* 1979).

La tolérance immunitaire, de concert avec une infection virale persistante des survivants à une infection intra-utérine précoce est un des aspects clés de l'infection par le virus BVD comme l'avait pressenti Malmquist (1968).

Les infections fœtales précoces peuvent donc conduire à la naissance d'animaux infectés de manière persistante ; l'infection de ces animaux se caractérise par une virémie constante chez un animal qui excrète continuellement du virus dans le milieu extérieur. Comme ces animaux, sous des allures de bonne santé apparente, peuvent survivre pendant plusieurs années, ils sont les principales sources de dissémination du virus dans la nature. Des infections persistantes peuvent être expérimentalement générées par des souches de virus cytopathogènes ou non, mais seul du virus non-cytopathogène est isolé des veaux infectés de manière persistante. Cette observation plaide en faveur d'une modification du virus chez l'hôte.

Les femelles infectées de manière persistante et saillies par des taureaux normaux, donnent naissance à des veaux infectés de manière persistante (Straver *et al* 1983). La transmission épigénétique par des mères elles-mêmes infectées de manière persistante est donc un élément majeur dans l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD (Roeder and Drew 1984).

Les animaux présentant une immunotolérance spécifique sont capables de répondre aux autres stimulations antigéniques. S'ils sont surinfectés par une souche de virus BVD qui diffère de la souche qu'ils portent, ils sont également capables de reconnaître la part de déterminants antigéniques qui diffèrent ; par contre, s'ils sont surinfectés par une souche antigéniquement identique, ils développent une maladie des muqueuses classique (Brownlie *et al* 1984) qui entraîne la mort de l'animal (Nettleton PF, Gardiner AC, Gilmour JS, Barber DML. Cytopathic and non-cytopathic isolates of BVD virus in a closed dairy herd. CEC meeting on pestiviruses, September 1985, Brussels).

### **Le portage latent avec transmission discontinuée**

Les Herpesviridae ont développé un système particulièrement sophistiqué de cohabitation avec leur hôte : la latence. La latence est un type particulier d'interactions entre le virus et son hôte qui survient à l'issue d'une infection primaire. Elle peut se définir comme la persistance masquée du virus chez l'hôte, sous une forme qui ne peut être décelée par les techniques virologiques courantes. Cependant, de temps à autre, des épisodes décelables de réexcrétion du virus infectieux peuvent

survenir soit de manière apparemment spontanée soit sous la pression de certains stimuli endogènes ou exogènes (Gaskell *et al* 1985, Pastoret *et al* 1982). Après qu'un animal soit devenu porteur latent, il y a, au niveau individuel, une interaction continue entre le virus caché ou réactivé et son hôte; cette interaction intervient notamment entre le virus et la réponse immunitaire spécifique induite par l'infection primaire et entretenue par les accès de réactivation (Pastoret *et al* 1982).

### 1. Conditions de transmission de certaines infections par herpesvirus

D'un point de vue épidémiologique, la latence permet aux Herpesviridae de persister dans une population animale réduite sans nouvel apport exogène régulier du virus (Pastoret *et al* 1984b).

En fait, pour assurer sa réussite, un virus doit être capable d'être transmis au plus grand nombre possible d'animaux à chaque génération. Les Herpesviridae sont généralement fragiles dans les conditions du milieu extérieur et ne peuvent compter sur leur résistance pour assurer leur survie à long terme. En outre, il n'y a pas de réservoir ou d'hôtes alternatifs (ceci est particulièrement vrai pour les herpesvirus transmis de manière vénérienne). La transmission par contact direct (vénérien par exemple) entre un animal sensible et un animal en état d'infection aiguë peut survenir, mais elle requiert un nombre suffisant d'occasions de contact entre eux pour que le virus ne s'éteigne pas progressivement. La latence accompagnée d'épisodes de réexcration permet de multiplier les occasions de transmission. Les porteurs latents n'ont cependant une réelle signification biologique que si les épisodes de réexcration coïncident avec la présence d'individus sensibles en contact suffisamment étroit pour autoriser la transmission.

Parmi les infections par herpesvirus, celles du chat et du pigeon sont particulièrement exemplaires; ces deux infections sont endémiques dans la population et se transmettent au niveau du naso-pharynx. Dans une population où l'infection se transmet de cette manière (non vénérienne) et est endémique, le moment idéal pour la transmission se situe avant ou pendant le sevrage, quand les parents et les jeunes vivent encore en contact étroit et que les jeunes sont devenus sensibles à l'infection par suite de la progressive disparition de l'immunité passive d'origine maternelle (Gaskell *et al* 1985).

Pour assurer la survie des deux partenaires, l'infection doit se produire à un moment où le jeune, bien qu'étant devenu sensible à l'infection, est encore protégé de la maladie. Les études entreprises chez le chat et le pigeon ont montré que le moment de la réexcration du virus par les

parents après la naissance des jeunes est crucial. Si la réexcration du virus par les parents survient trop tôt après la naissance, l'infection transmise au jeune sera trop bénigne et transitoire et les jeunes n'auront pas l'occasion de devenir porteurs latents à leur tour ce qui compromet la survie du virus. Au contraire, si la réexcration suivie de transmission survient trop tard, c'est-à-dire lorsque l'immunité d'origine maternelle s'est évanouie, la maladie clinique qui accompagne l'infection peut être trop sévère, ce qui compromet la survie de l'hôte.

Dès lors, de manière idéale, l'épisode de réexcration suivie de transmission devrait survenir à un moment où les jeunes sont toujours suffisamment protégés par l'immunité passive pour éviter les effets cliniques de l'infection mais sans que celle-ci ne restreigne trop la multiplication virale et l'établissement d'un état latent chez les jeunes. Un tel état d'équilibre semble s'être installé dans le cas de l'infection herpétique du pigeon et il permet de transmettre le virus au plus grand nombre d'animaux possible de la génération suivante, et le cycle est complet (Vindevogel and Pastoret 1980, 1981, Vindevogel *et al* 1980, 1984, 1985). Un tel état d'équilibre existe également, à un moindre degré, dans l'infection du chat par le *Feline herpesvirus 1* (Gaskell and Povey 1982, Gaskell and Goddard 1984).

### 2. Conditions de la réactivation et la réexcration de certains herpesvirus

La signification épidémiologique de la persistance à l'état latent de certains herpesvirus comme le *Bovine herpesvirus 1* (BHV 1), responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine est clairement liée à la possibilité qu'offre cet état de permettre des accès de réactivation s'accompagnant éventuellement de réexcration de particules infectieuses. Plusieurs herpesviridae peuvent être réactivés par l'injection de glucocorticoïdes, même à des doses thérapeutiques (Sheffy and Davies 1972, Pastoret *et al* 1982). Mais d'autres stimuli peuvent également provoquer la réactivation (Thiry *et al* 1985b). On pense généralement que les situations de stress peuvent engendrer la réactivation du BHV 1 et ceci explique les foyers de rhinotrachéite survenant chez des bovins qui viennent d'être rassemblés, chez qui la réactivation d'un virus sauvage par un porteur latent provoque l'infection des animaux sensibles du lot. Dans le cas particulier de l'infection par le BHV 1 de transmission primitivement vénérienne (Pastoret *et al* 1982), la réexcration spontanée du virus sauvage survient plus fréquemment au niveau génital qu'au niveau respiratoire.

La réexcration génitale spontanée du virus sauvage est souvent démontrée dans les deux



sexes, même plus d'un an après l'infection primaire (Snowdon 1965), mais la quantité de virus émise est moindre au cours d'un épisode de réexcrétion qu'au cours d'une infection primaire (Bitsch 1975). La réexcrétion nasale de virus sauvage est un événement plus rare mais, dans un troupeau fermé, on peut démontrer l'apparition de séroconversion envers le BHV 1 et l'isolement du virus sauvage dans le mucus nasal de certains animaux, indiquant clairement la circulation du virus dans le troupeau par la suite d'accès de réactivation survenant chez certains animaux (Hyland *et al* 1975, Van Nieuwstadt and Verhoeff 1983). Dans le cas de la réexcrétion nasale du BHV 1, les stimuli naturels identifiés capables de provoquer la réactivation suivie de réexcrétion du virus sont la surinfection par le virus parainfluenza 3, l'infestation par *Dictyocaulus viviparus*, le transport et la parturition (Thiry *et al* 1985b).

## Conclusions

Cette brève analyse de la situation des animaux porteurs de virus témoigne de la riche complexité du phénomène. L'état de «porteur de virus» implique l'existence d'un état d'équilibre entre l'hôte, tout particulièrement son système immunitaire spécifique, et le virus. État d'équilibre contraire à la loi plus générale qui veut que l'organisme élimine le virus après le décours de l'infection primaire.

Pour réussir le tour de force de ne pas être éliminé, le virus utilise différentes stratégies uni- ou plurivoques. Les stratégies utilisées impliquent de faire appel à un ou plusieurs mécanismes; une classification de l'état de porteur de virus est donc

très difficile sur la base du ou des mécanismes impliqués.

L'état du porteur a avant tout une signification épidémiologique; c'est lui qui permet au virus de se maintenir dans une population naturellement sensible sans l'apport nécessaire de virus étranger (exogène). C'est pourquoi, il paraît plus logique de baser une classification de l'état de porteur sur les conséquences épidémiologiques quel qu'en soit le mécanisme sous-jacent, du moment qu'il ait le même effet.

L'existence d'animaux porteurs de virus est un défi permanent à la modélisation de situations épidémiologiques à l'aide des outils existants, qui eux fonctionnent essentiellement sur la base de données continues. L'état individuel de l'animal porteur introduit une variabilité telle que la modélisation en devient pratiquement impossible. Néanmoins, les conséquences épidémiologiques de l'état de latence du BHV 1 ont pu être décrites de manière formelle, en utilisant une méthode d'analyse logique (Thomas 1973, 1984, Thiry *et al* 1985a; Pastoret *et al* 1986). Ce modèle rendant compte des effets épidémiologiques de la latence à l'échelon individuel pourrait être étendu à l'échelle d'une population sous réserve d'y introduire les moyennes des données quantitatives.

L'ensemble des exemples fournis et analysés montre que l'existence d'animaux porteurs de virus est une donnée essentielle de la biologie de certaines infections virales, qui assure dans beaucoup de cas la pérennité du virus. Des états d'équilibre parfois hautement sophistiqués ont évolué et ont été sélectionnés qui permettent à la fois à l'hôte et au virus de survivre. Il est quelquefois vraisemblable qu'une infection virale confère à l'hôte un avantage.

## Résumé

Les différents mécanismes de portage de virus sont analysés, en fonction de leurs conséquences épidémiologiques. Quatre types de portage peuvent être distingués: portage avec multiplication et transmission continues (exemples: calicivirus féline, rotavirus du veau); portage avec multiplication continue et transmission discontinue (rotavirus de l'anémie infectieuse équine); le portage avec multiplication continue, associée à l'immunotolérance (retrovirus de la leucémie féline, pestivirus de la maladie des muqueuses); le portage latent avec transmission discontinue (herpesvirus du chat et du pigeon, virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine). Les états du portage ont donc été classés selon leurs significations épidémiologiques, même si les mécanismes sous-jacents sont totalement différents.

## Références

- Aguilar-Setien A, Thomas I, Brochier B, Thiriart C, Schwers A, Pastoret PP, 1985. La rage vulpine. Cah Éthol Appl 5:51-70
- Anderson RM, May RM, 1982. Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. Science 215:1053-1060
- Anderson RM, May RM, 1983. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. J Hyg Camb 90:259-325
- Anderson RM, May RM, 1985. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. Nature 318:323-329

- Barrat J, Blancou J, Chastel C, Schwers A, Maenhoudt M, Biron P, Pastoret PP, Kihm V, Baradel JM, Gavant D, Roboly O, 1985. Réactions sérologiques du renard roux, bilan d'une étude sur des animaux vivant en liberté en France. *Rev Ecol (Terre Vie)* 40:241-242
- Bitsch V, 1975. The infectious bovine rhinotracheitis virus infection in cattle in Denmark with regard to distribution, epidemiology, importance, diagnosis and control. *Bull Off Int Epiz* 84:95-105
- Black FL, 1966. Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication. *J Theoret Biol* 11:207-211
- Braun RK, Osburn BI, Kendrick JW, 1973. Immunologic response of bovine fetus to bovine viral diarrhoea virus. *Am J Vet Res* 34:1127
- Brown TT, Schultz RD, Duncan RJ, Bistner SI, 1979 Serological response in the bovine fetus to bovine viral diarrhoea virus. *Infect Immun* 25:93
- Brownlie J, Clarke MC, Howard CJ, 1984. Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *Vet Rec* 114:535
- Brunell PA, 1981. Epidemiology of varicella-Zoster virus infections. In Nahmias AJ, Dowdle WR, Schinazi RE, (eds). *The human Herpesviruses, an interdisciplinary perspective*. p 153-158 Elsevier, New York
- Carey AB, Mc Lean RG, 1983. The ecology of rabies: evidence of co-adaptation. *J Appl Ecol* 20:777-800
- Casaro APE, Kendrick JW, Kennedy PC, 1971. Response of the bovine fetus to bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus. *Am J Vet Res* 32:1543
- Coria MF, Mc Clurkin AW, 1978. Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *J Am Vet Med Assoc* 172:449
- Dagenais L, Pastoret PP, Massip A, Kaeckenbeeck A, Lansival B, 1981. Failure to isolate rotavirus from bovine meconium. *Vet Rec* 108:11
- De Boer GF, Terpstra C, Houwers DJ, Hendriks J, 1979. Studies on epidemiology of Maedi/Visna in sheep. *Res Vet Sci* 26:202
- Done JT, Terlecki S, Richardson C, Harkness JW, Sands JJ, Patterson DSP, Sweasey D, Shaw IG, Winkler CE, Duffell SJ, 1980. Bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus: pathogenicity for the fetal calf following maternal infection. *Vet Rec* 106:473
- Fenner F, 1982. A successful eradication campaign. Global eradication of smallpox. *Rev Infect Dis* 4:916-930
- Gaskell RM, 1984. Les affections respiratoires d'origine virale chez le chat. *Ann Méd Vét* 128:569-575
- Gaskell RM, Povey RC, 1982. The transmission of feline viral rhinotracheitis. *Vet Rec* 111:359-362
- Gaskell RM, Goddard LE, 1984. The epizootiology of feline viral rhinotracheitis with particular reference to the nature and role of the carrier state. In Wittmann G, Gaskell RM, Rziha HJ (eds) *Latent herpesvirus infections in veterinary medicine*. p 337-349 Martinus Nijhoff Publishers, The Hague
- Gaskell RM, Vindevogel H, Pastoret PP, 1985. The biology of two herpesvirus infections of domestic animals. In Pastoret PP, Thiry E, Saliki J, (eds) p 25-41. *CEC Report EUR 9737 EN*.
- Griffin DE, Narayan O, Adams RJ, 1978. Early immune responses in Visna, a slow viral disease of sheep. *J Infect Dis* 138:340
- Hardy WD, Old LJ, Hess PW, Essex M, Cotter S, 1973. Horizontal transmission of feline leukemia virus. *Nature* 244:266
- Hill TJ, 1985. Mechanisms of herpesvirus latency and reactivation with particular reference to the immune response. In Pastoret PP, Thiry E, Saliki J (eds). *Immunity to herpesvirus infections of domestic animals*. CEC, Report EUR 9737 EN, p. 201-207
- Hokama Soe L, Gayathri Devi B, Mullins JI, Roy-Burman P, 1983. Molecular cloning and characterization of endogenous feline leukemia virus sequences from a cat genomic library. *J Virol* 46:829-840
- Hylland SJ, Easterday BC, Pawlisch R, 1975. Antibody levels and immunity to infectious bovine rhinotracheitis virus (IBR) infections in Wisconsin dairy cattle. *Dev Biol Stand* 28:510-525
- Jarrett O, 1975. Natural history of feline leukemia virus. *J Small Anim Pract* 16:409
- Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davies F, 1964. A virus-like particle associated with leukemia. *Nature* 202:567
- Kahrs RF, 1973. Effects of bovine viral diarrhoea in the developing foetus. *J Am Vet Med Assoc* 163:877
- Kendrick JW, 1971. Bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus infection in pregnant cows. *Am J Vet Res* 32:533
- Kono Y, Fukunaga Y, Kobayashi K, 1973. Resistance of horses infected chronically with equine infectious anaemia virus against reinfection. *Nat Inst Anim Health Q* 13:173-181
- Kono Y, Sentsui H, Murakami Y, 1976. *Vet Microbiol* 14:206-207
- Lang DT, 1981. Might the early and universal acquisition of certain herpesviruses be beneficial to the host and to the species? In Nahmias AJ, Dowdle WR, Schinazi RF (eds). *The Human Herpesviruses an interdisciplinary perspective*. p 35-37 Elsevier, New York
- Mahy BWJ, 1985. Strategies of virus persistence. *Br Med Bull* 41:50-55
- Malmquist WA, 1968. Bovine viral diarrhoea-mucosal disease: etiology, pathogenesis and applied immunity. *J Am Vet Med Assoc* 152:763

- Mims CA, White OD, 1984. Persistent infections. In *Viral pathogenesis and immunity* p 200-353. Blackwell Scientific Publications, Oxford
- Moennig V, 1986. La prophylaxie de la leucémie féline. *Ann Méd Vét* 130:15-22
- Mc Clurkin AW, Littledike ET, Cutlip RC, Frank GH, Coria MF, Bolin SR, 1984. Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhoea virus. *Can J Comp Med* 48:156
- Narayan O, Griffin DE, Chase J, 1977a. Antigenic shift of Visna virus in persistently infected sheep. *Science* 197:376
- Narayan O, Griffin DE, Silverstein AM, 1977b. Slow virus infection: replication and mechanisms of persistence of Visna virus in sheep. *J Infect Dis* 135:800
- Narayan O, Griffin DE, Clements JE, 1978. Virus mutation during slow infection: temporal development and characterization of mutants of Visna virus recovered from sheep. *J Gen Virol* 41:343
- Nettleton PF, Scharp JM, Herring AJ, Herring JA, 1984. Infectious bovine rhinotracheitis virus excretion after vaccination, challenge and immunosuppression. In Wittmann G, Gaskell RM, Rziha HJ (eds). *Latent herpesvirus infections in veterinary medicine* p 191-209. Martinus Nijhoff, The Hague.
- Nettleton PE, Barlow RM, Gardiner AC, Pastoret PP, Thiry E, 1985. La pathogénie et l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD. *Ann Méd Vét* 129:93-108
- Niman HL, Stephenson JR, Gardner MB, Roy-Burman P, 1977. RD-114 and feline leukemia virus genome expression in natural lymphomas of domestic cats. *Nature* 266:357
- Okabe H, Twiddy E, Gilden RV, Hatanaka M, Hoover EA, Olsen RG, 1976. FeLV-related sequences in DNA from a FeLV-free cat colony. *Virology* 69:798
- Pastoret PP, Thiry E, Brochier B, Derboven G, 1982. Bovid herpesvirus 1 infection of cattle: pathogenesis, latency, consequences of latency. *Ann Rech Vet* 13:221-235
- Pastoret PP, Schwers A, Vanden Broecke C, Werenne J, 1984a. Epizootiology of rotavirus diarrhoea in the bovine species. *Rev Sci Tech OIE* 3:843-853
- Pastoret PP, Thiry E, Brochier B, Derboven G, Vindevoegel H, 1984b. The role of latency in the epizootiology of infectious bovine rhinotracheitis. In Wittmann G, Gaskell RM, Rziha HJ, (eds), *Latent herpesvirus infections in veterinary medicine*, p 191-209. Martinus Nijhoff Publishers, The Hague
- Pastoret PP, Thiry E, Thomas R, 1986. Logical description of bovine herpesvirus type 1 latent infection. *J Gen Virol* 67:885-897
- Plowright W, 1985. La peste bovine aujourd'hui dans le monde. Contrôle et possibilité d'éradication par la vaccination. *Ann Méd Vét* 129:9-32
- Renard A, Guiot C, Schmetz D, Dagenais L, Pastoret PP, Dina D, Martial JA, 1985. Molecular cloning of Bovine Viral Diarrhoea Viral sequences. *DNA (NY)* 4:429-438
- Roeder PL, Drew TW, 1984. Mucosal disease of cattle: a late sequel to fetal infection. *Vet Rec* 114:309
- Rossi CR, Kiesel GK, 1982. Effect of infectious bovine rhinotracheitis virus immunization on viral shedding in challenge-exposed calves treated with dexamethasone. *Am J Vet Res* 43:1576-1579
- Saliki J, Pastoret PP, 1985. Rôle de la faune sauvage dans l'épizootologie de certaines infections virales du cheptel domestique en Afrique. *Cah Éthol Appl* 5:71-102
- Scherrer R, Cohen J, L'Haridon R, Feynerol C, Fayet JC, 1976. Reovirus-like agent (rotavirus) associated with neonatal calf gastroenteritis in France. *Ann Rech Vét* 7:25
- Schwers A, Pastoret PP, Maenhoudt M, Dagenais L, Michaux C, Roupain J, 1982. Fréquence de l'excrétion de rotavirus par des veaux sains âgés de six semaines à trois mois et maintenus en station expérimentale. *Ann Méd Vét* 126:163-166
- Schwers A, Mahin L, Pastoret PP, Dewulf M, Mazouz A, Maenhoudt M, Michaux C, 1984a. Prevalence of antibody to rotavirus in Moroccan cattle. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 7:69-73
- Schwers A, Maenhoudt M, Pastoret PP, 1984b. Repeated bovine rotavirus infection and excretion in calves. *Vet Rec* 114:411
- Sheffy BE, Davies DH, 1972. Reactivation of a bovine herpesvirus after corticosteroid treatment. *Proc Soc Exp Biol Med* 140:974-976
- Snowdon WA, 1965. The IBR-IPV virus: reaction to infection and intermittent recovery of virus from experimentally infected cattle. *Aust Vet J* 41:135-142
- Straver PJ, Journée DLH, Binkhorst GJ, 1983. Neurological disorders, virus persistence and hypomyelination in calves due to intra-uterine infections with bovine virus diarrhoea virus. 2. Virology and epizootiology. *Vet Quart* 5:156
- Thiry E, Pastoret PP, 1981. Visna-Maedi chez le mouton. *Ann Méd Vét* 125:147-151
- Thiry E, Pastoret PP, Thomas R, 1985a. Formal analysis of the interaction between the specific immune response of the interaction between the specific immune response of cattle and *Bovine herpesvirus 1*. In Pastoret PP, Thiry E, Saliki J, (eds), *Immunity to herpesvirus infections of domestic animals*. p 63-80 CEC Report EUR 9737 EN
- Thiry E, Saliki J, Lambert AF, Bublot M, Pouplard L, Pastoret PP, 1985b. Studies on conditions necessary for *Bovine herpesvirus 1* reactivation. In Pastoret PP, Thiry E, Saliki J, (eds), *Immunity to herpesvirus infections of domestic animals*. p 63-80 CEC Report EUR 9737 EN

- Thomas R, 1973. Boolean formalization of genetic control circuits. *J Theor Biol* 42:565-583
- Thomas R, 1984. Logical description, analysis and synthesis of biological and other networks comprising feedback loops. *Adv Chem Phys* 55:247-282
- Toma B, 1978. Le virus de l'anémie infectieuse des équidés. *Ann Méd Vét* 122:361-370
- Van Nieuwstadt AP, Verhoeff J, 1983. Epidemiology of BHV 1 infection in dairy herds. *J Hyg Camb* 91:309-318
- Van Oirschot JT, 1983. Congenital infections with non arbo togaviruses. *Vet Microbiol* 8:321
- Vanden Broecke C, Schwers A, Dagenais L, Goossens A, Maenhoudt M, Pastoret PP, Werenne J, 1984. Interferon response in colostrum-deprived newborn calves infected with bovine rotavirus: its possible role in the control of the pathogenicity. *Ann Rech Vét* 15:29
- Vindevogel H, Pastoret PP, 1980. Pigeon herpes infection: natural transmission of the disease. *J Comp Pathol* 90:409-413
- Vindevogel H, Pastoret PP, 1981. Pathogenesis of pigeon herpesvirus infection. *J. Comp Pathol* 91:415-426
- Vindevogel H, Pastoret PP, Burtonboy G, 1980. Pigeon herpes infection: excretion and re-excretion of virus after experimental infection. *J Comp Pathol* 90:401-408
- Vindevogel H, De Bruyne H, Pastoret PP, 1985. Observations of *Pigeon herpesvirus 1* re-excretion during the reproduction period in conventionally reared homing pigeons. *J. Comp Pathol* 95:105-112
- Vindevogel H, Pastoret PP, Thiry E, 1984. Latency of *Pigeon herpesvirus 1*. In Wittmann G, Gaskell RM, Rziha HJ, (eds), *Latent herpesvirus infections in veterinary medicine*. p 489-499 Martinus Nijhoff Publishers, The Hague
- Wandeler A, Wachendörfer G, Förster U, Krekel H, Schale W, Muller J, Steck F, 1974. Rabies in wild carnivores in central Europe. 2. Virological and serological examinations. *Zentralbl Veterinärmed B* 21:757-764
- Ward GM, Roberts SJ, Mc Entee K, Gillespie JH, 1969. A study of experimentally induced bovine viral diarrhoea-mucosal disease in pregnant cows and their progeny. *Cornell Vet* 59:525
- Yorke A, Nathanson N, Pianigiani G, Martin J, 1979. Seasonality and the requirements for perpetuation and eradication of viruses in populations. *Am J Epidemiol* 109:103-123