



HAL
open science

Étude préliminaire de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA BK® contre la maladie d'Aujeszky chez des chiens de chasse du département de l'Aube

Morgane Pertuis

► To cite this version:

Morgane Pertuis. Étude préliminaire de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA BK® contre la maladie d'Aujeszky chez des chiens de chasse du département de l'Aube. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04415096

HAL Id: dumas-04415096

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04415096v1>

Submitted on 24 Jan 2024

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.

Copyright

Année 2023

**ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE L'INNOCUITÉ ET DE
L'EFFICACITÉ DU VACCIN AUSKIPRA BK® CONTRE LA
MALADIE D'AUJESZKY CHEZ DES CHIENS DE CHASSE
DU DÉPARTEMENT DE L'AUBE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 24 novembre 2023

par

Morgane, Marie PERTUIS

sous la direction de

Julie RIVIÈRE

JURY

Présidente du jury :	Mme Sophie LE PODER	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Julie RIVIÈRE	Maître de Conférences HDR à l'EnvA
Membre invité co-encadrant :	M. François MEURENS	Professeur à Oniris
Examineur :	M. Maxime DELSART	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invité :	Mme Eva FAURE	Docteur vétérinaire à la FNC

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version juillet 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Biaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millermann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Maroto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mlmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudeimann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumicôn	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Sophie LEPODER Professeur à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

À Mme Julie RIVIÈRE, Maître de conférences à l'EnvA, et M. François MEURENS, Professeur à Oniris,

Merci à tous les deux pour m'avoir accompagnée le long de cette thèse, l'avoir encadrée et dirigée. Merci pour votre accompagnement, vos conseils et vos encouragements qui m'ont permis de m'améliorer dans cette thèse mais également dans mon travail de manière général. Merci à vous d'avoir pris le temps de discuter tout au long de l'année, j'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés et bénéficier de votre bienveillance tout le long de ce projet.

À Mme Eva FAURE, Dr vétérinaire à la Fédération Nationale des Chasseurs,

Merci à vous de m'avoir permis de participer à cette étude passionnante, de m'avoir apporté vos conseils et de m'avoir encadrée lors de nos déplacements.

À M. Maxime DELSART, Maître de conférences à l'EnvA,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre examinateur de ce jury de thèse. Merci à vous pour votre intérêt dans cette étude et pour votre passion dans votre travail.

À la FDC 10,

Merci infiniment à vous tous pour m'avoir accueillie chaleureusement à Troyes et également m'avoir conseillée et aidée dans cette étude, ainsi que pour m'avoir fait découvrir un aspect du monde de la chasse. Je vous souhaite une très belle continuation. Merci notamment à Adrien Lalle pour son aide et son soutien tout au long de cette étude.

Aux chasseurs ayant participé à cette étude,

Je vous remercie profondément pour votre participation et intérêt dans cette étude.

À ma famille,

Pour votre amour et votre soutien sans faille, je ne vous remercierai jamais assez.

À mes amis,

Qui m'accompagnent tous les jours de près et de loin dans mes aventures. À tous nos moments passés et futurs, merci.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction	15
Première partie : Apport de la littérature sur la vaccination contre le virus de la maladie d'Aujeszky chez le chien	17
I. Étiologie et caractéristiques de la maladie d'Aujeszky	17
A. <i>Généralités</i>	17
B. <i>Étiologie du virus de la maladie d'Aujeszky</i>	17
1. Taxonomie	17
2. Caractéristiques générales	18
3. Génome	19
4. Capside.....	20
5. Tégument.....	20
6. Enveloppe	20
C. <i>Espèces concernées et modalités de transmission</i>	21
1. Espèces hôtes.....	21
2. Chez l'Homme.....	21
3. Modalités de transmission.....	22
II. Pathogénie et diagnostic de la maladie d'Aujeszky	23
A. <i>Pathogénie</i>	23
1. Généralités.....	23
2. Entrée du virus dans les cellules	24
3. Cycle de la réplication au sein de cellule hôte	25
4. Sortie des particules virales	26
5. La phase de latence	26
6. Propagation du virus et neuroinvasion	27
7. Réponse immunitaire de l'hôte.....	28
B. <i>Signes cliniques</i>	29
1. Chez le porc.....	29
2. Chez les carnivores	29
C. <i>Signes lésionnels</i>	30
1. Chez le porc.....	30
2. Chez les autres Mammifères : cas des carnivores.....	32
D. <i>Dépistage et diagnostic</i>	33
1. Dépistage clinique	33
2. Diagnostic sérologique.....	34
3. Diagnostic par détection de l'agent pathogène	34
III. Situation épidémiologique	35
A. <i>Monde</i>	35
B. <i>Europe</i>	36
C. <i>France</i>	38
1. Élevages porcins	38
2. Sangliers	40
3. Chiens.....	41
D. <i>Focus sur le département de l'Aube</i>	43
IV. Modalités et enjeux de la lutte contre la maladie d'Aujeszky	43
A. <i>Mesures de prévention, surveillance et contrôle de la maladie d'Aujeszky en France</i>	43
1. Prévention.....	43

2. Biosécurité	44
3. Surveillance.....	45
4. Mesures de lutte en cas de détection	47
5. Mesures chez le chien	49
B. Enjeux et conséquences de la lutte contre la maladie d'Aujeszky	50
1. Mortalité chez les chiens de chasse.....	50
2. Conséquences économiques pour les élevages porcins.....	50
V. La vaccination contre le virus de la maladie d'Aujeszky	51
A. Vaccins existants et utilisés chez les Suidés.....	51
1. Généralités	51
2. Efficacité chez le porc	56
3. Innocuité chez le porc	58
B. Vaccination des espèces autres que Suidés (à l'exception du chien).....	58
1. Innocuité et risques.....	58
2. Efficacité	59
C. Cas de la vaccination contre la maladie d'Aujeszky chez le chien	60
1. Innocuité et risques.....	60
2. Efficacité	61
3. Situation en France.....	61
Deuxième partie : étude expérimentale.....	63
I. Introduction	63
II. Matériels et méthodes	63
A. Objectifs de l'étude.....	63
1. Évaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien.....	64
2. Évaluation de la circulation virale du PrV chez les sangliers du département.....	64
3. Évaluation de la protection conférée par le vaccin AUSKIPRA® BK aux chiens de chasse	64
4. Production de recommandations pour la vaccination des chiens contre la maladie d'Aujeszky.....	65
B. Matériels et méthodes.....	65
1. Plan expérimental et type d'étude	65
2. Sélection des chiens vaccinés	65
3. Zone d'étude	66
4. Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens.....	67
5. Suivi sérologique chez les sangliers des zones d'étude et évaluation de la circulation virale du PrV	67
6. Mise en œuvre de la vaccination contre PrV	68
7. Évaluation de la vaccination chez les chiens	71
C. Analyses statistiques.....	74
III. Résultats	74
A. Analyse descriptive des échantillons de l'étude	74
1. Description de l'échantillon de sangliers.....	74
2. Description de l'échantillon des chiens vaccinés	75
B. Estimation de la circulation virale du PrV chez les sangliers dans le département de l'Aube	76
1. Estimation de la séroprévalence chez le sanglier par zone d'étude.....	77
2. Estimation de la séroprévalence chez le sanglier par catégorie d'âge.....	78
C. Evaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse dans le département de l'Aube	78
1. Recensement des effets indésirables suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK.....	78
2. Délai d'apparition des effets indésirables suite à vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK.....	83
3. Durée des effets indésirables suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK.....	85
4. Synthèse sur les effets indésirables chez le chien suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK... ..	87
D. Évaluation de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse dans le département de l'Aube	88
1. Dosage des anticorps sériques anti-gB	88
2. Dosage des anticorps anti-gE	92
3. Séroneutralisation.....	93
E. Synthèse globale des résultats de l'étude : évaluation de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube	96

IV. Discussion.....	97
A. <i>Discussion sur la partie matériel et méthode de l'étude</i>	97
1. Discussion sur l'échantillon des chiens de chasse étudié	97
2. Discussion sur l'échantillon des sangliers utilisé pour l'estimation de la séroprévalence du PrV	98
3. Discussion sur les tests de sérologie utilisés	99
B. <i>Discussion des résultats de l'étude</i>	100
1. Résultats de séroprévalence du PrV chez les sangliers du département de l'Aube	100
2. Résultats de l'étude de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube	102
3. Résultats de l'étude de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube	106
C. <i>Recommandations vaccinales</i>	110
D. <i>Perspectives de l'étude</i>	111
Conclusion	113
Liste des références bibliographiques	115
Annexe 1	129
Annexe 2	130
Annexe 3	132
Annexe 4	133
Annexe 5	134
Annexe 6	135
Annexe 7	136
Annexe 8	137
Annexe 9	138
Annexe 10	139
Annexe 11	140
Annexe 12	141
Annexe 13	142
Annexe 14	143
Annexe 15	144
Annexe 16	145
Annexe 17	146
Annexe 18	147
Annexe 19	148
Annexe 20	149
Annexe 21	150

Liste des figures

Figure 1 : Structure du <i>PrV</i> et liste des principales protéines connues composant le virus (Pomeranz <i>et al.</i> , 2005).....	19
Figure 2 : Photographie au microscope électronique d'un virion de <i>PrV</i> attaché à une cellule de rein chez un bovin. Échelle = 150 nm (Granzow <i>et al.</i> , 2005).....	20
Figure 3 : Distribution géographique et nombre de cas de transmission inter espèces du virus de la maladie d'Aujeszky (porc à chien ou Homme) par pays (He <i>et al.</i> , 2019).....	22
Figure 4 : Étapes du cycle de réplication du <i>PrV</i> (Mettenleiter, 2000).....	24
Figure 5 : Plaies cutanées chez un chat (A) et un chien (B) infectés par la maladie d'Aujeszky (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020).....	30
Figure 6 : Nécrose des amygdales (A) et du foie (B) chez des porcs infectés par <i>PrV</i> (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020).....	31
Figure 7 : Pneumonie interstitielle chez un porc atteint de la maladie d'Aujeszky qui présente une infiltration lymphohistiocytaire avec épaissement du septum alvéolaire (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020).....	31
Figure 8 : Encéphalite non suppurative dans la moelle épinière d'un chien infecté par <i>PrV</i> (<i>Clinical and Comparative Neuropathology, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich</i> ; Sehl et Tiefke, 2020).....	32
Figure 9 : Inflammation et nécrose dans différents organes d'un chien infecté par <i>PrV</i> (Institute for Veterinary Disease Control, Mödling, Sehl et Tiefke, 2020).....	33
Figure 10 : Marquage par immunohistochimie des antigènes de <i>PrV</i> chez un chien dans le tronc cérébral (<i>Institute of Veterinary Pathology, Leipzig University, Leipzig</i> ; Sehl et Tiefke, 2020).....	35
Figure 11 : États membres de l'Union Européenne considérés indemnes de maladie d'Aujeszky en élevage (en vert), ayant un plan d'éradication approuvé par la Commission (en orange) et autres États membres (en rouge) (Pol et Le Potier, 2011).....	37
Figure 12 : Distribution et nombre de prélèvements porcins à l'abattoir et séroprévalence pour la maladie d'Aujeszky chez le porc à l'abattoir entre décembre 2014 et janvier 2015 (Charrier <i>et al.</i> , 2018).....	39
Figure 13 : Séroprévalence apparente de la maladie d'Aujeszky chez les sangliers sauvages en France entre 2009 et 2010 (Payne <i>et al.</i> , 2015).....	41
Figure 14 : Nombre total de chiens dont les prélèvements ont été reçus pour recherche du <i>PrV</i> au LNR, entre 2011 et le 1er trimestre 2022 (INRAE 2022).....	42
Figure 15 : Mutations présentes au sein du génome de la souche vaccinale Bartha de <i>PrV</i> (Mettenleiter, 2000).....	53

Figure 16 : Cartes géographiques des deux zones d'étude (en rouge) du département de l'Aube (géoportail.gouv.fr - ONF).	66
Figure 17 : Effectifs de sangliers en fonction de la zone d'étude et de la catégorie d'âge	75
Figure 18 : Répartition du pourcentage de compétition pour gB chez les sangliers en fonction des zones d'étude (N étant l'effectif total par zone)	77
Figure 19 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique local présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK.....	81
Figure 20 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique général présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK.....	81
Figure 21 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique grave présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK.....	82
Figure 22 : Proportion de signe clinique local selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK	84
Figure 23 : Proportion de signe clinique général selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK	85
Figure 24 : Proportion de signe clinique grave selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK	85
Figure 25 : Proportion de signe clinique local selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution).....	86
Figure 26 : Proportion de signe clinique général selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution).....	87
Figure 27 : Proportion de signe clinique grave selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution).....	87
Figure 28 : Pourcentage de compétition pour les anticorps anti-gB aux quatre prises de sang pour les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK (la moyenne est symbolisée par une croix) ..	90
Figure 29 : Nuages de points des pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gB aux trois premières prises de sang et en fonction des zones pour les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK.....	90
Figure 30 : Histogramme du nombre de chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK selon leur statut sérologique en anticorps anti-gB (positif, négatif ou douteux) aux quatre prises de sang.....	90
Figure 31 : Pourcentage de compétition en anticorps anti-gE chez les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK, par prise de sang (à gauche), par prise de sang et zone géographique (à droite)	93
Figure 32 : Nombre de chiens séropositifs et séronégatifs en anticorps neutralisants aux prises de sang n°1, 3 et 4 suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK	94

Figure 33 : Nombre de prélèvements sur sangliers par département au cours de la saison 2021-2022 (Source : Réseau Ongulés sauvages OFB-FNC-FDC)..... 101

Liste des tableaux

Tableau 1 : Séroprévalence du <i>PrV</i> chez les suidés sauvages de différentes régions de pays européens (Müller <i>et al.</i> , 2011).....	38
Tableau 2 : Gènes non essentiels dans la virulence de <i>PrV</i> et protéines codées associées (Mettenleiter, 2000).....	54
Tableau 3 : Taux d'anticorps neutralisants contre le virus de la rage (UI/mL) et contre le <i>PrV</i> (dilutions) chez des chiens vaccinés avec différentes souches vaccinales (Yuan <i>et al.</i> , 2008).....	61
Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques à J0 des chiens de l'échantillon.....	76
Tableau 5 : Séroprévalence du <i>PrV</i> chez les sangliers selon les deux zones d'étude Z1 et Z2.....	77
Tableau 6 : Séroprévalence de <i>PrV</i> chez les sangliers selon les catégories d'âge.....	78
Tableau 7 : Effectifs et fréquence des signes cliniques observés chez les chiens suite à la vaccination contre la maladie d'Aujeszky à l'aide du vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe.....	80
Tableau 8 : Pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gB obtenus pour les quatre prises de sang réalisées sur des chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK.....	89
Tableau 9 : Fréquence de chiens séropositifs en anticorps anti-gB aux quatre prises de sang.....	91
Tableau 10 : Pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gE chez les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK.....	93

Liste des abréviations

Ab	<i>Antibody</i> , anticorps
Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNv	ADN viral
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APDI	Arrêté préfectoral de déclaration d'infection
APMS	Arrêté préfectoral de mise sous surveillance
ARNm	ARN messenger
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BoHV-1	<i>Bovine Herpesvirus type 1</i> , Herpèsvirus bovin de type 1
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
DDETSPP	Direction départementale de l'emploi, du travail, des solidarités et de la protection des populations
DdPCR	<i>Droplet digital PCR</i> , PCR digitale en gouttelettes
DIVA	<i>Differentiated Infected and Vaccinated Animals</i> , différenciation des animaux infectés des vaccinés
EHV-1	<i>Equine Herpesvirus type 1</i> , Herpèsvirus équin de type 1
EHV-4	<i>Equine Herpesvirus type 4</i> , Herpèsvirus équin de type 4
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i> , méthode immune-enzymatique
EnvA	Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
ESA	Epidémiosurveillance en Santé Animale
F	Va au ferme
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i> , Cytométrie en flux et tri cellulaire activé par fluorescence
FDC10	Fédération Départementale des Chasseurs de l'Aube
FNC	Fédération Nationale des Chasseurs

Gène e	Gène <i>early</i> ou précoce
Gène ie	Gène <i>immediate-early</i> , gène immédiat
h	Heure
ha	hectares
HSV-1	<i>Herpes simplex virus</i> type 1, Virus herpès simplex type 1
INRAE	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
kDa	Kilo Dalton
kpb	Kilo paires de base
LATs	<i>latency associated transcripts</i> , ou transcripts liés à la latence
LDAV	Laboratoire départementale d'analyses vétérinaires
LSA	Loi Santé Animale
LNR	Laboratoire national de référence
LT	Laryngotrachéite infectieuse aviaire
M	Va au mordant
MA	Maladie d'Aujeszky
MSV	<i>Master seed virus</i> , lot de semence initial
OMSA	Organisation mondiale de la santé animale
ONF	Office Nationale des Forêts
Oniris	Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique
OR	<i>Odds ratio</i> , risque relatif rapproché
PS 1	Prise de sang n°1 (réalisée à J0)
PS 2	Prise de sang n°2 (réalisée entre J21 et J28)
PS 3	Prise de sang n°3 (entre J42 et J49)
PS 4	Prise de sang n°4 (réalisée à J180)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> , réaction de polymérase en chaîne
PCV2	<i>Porcine Circovirus type 2</i> , circovirus porcin de type 2
PPA	Peste porcine africaine
PrV	<i>Pseudorabies virus</i> , virus de la pseudorage
R	Reste en retrait
SDRP	Syndrome dysgénésique et respiratoire du porc
SIV	<i>Swine Influenza Virus</i> , virus de l'influenza porcin

SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SuHV1	<i>Suid Herpesvirus 1</i> , Herpèsvirus porcin de type 1
TAP	Transporteur associé à la transformation des antigènes
TCID ₅₀	<i>50% Tissue Culture Infectious Dose</i> , dose infectieuse en culture de tissu 50%
TJ	Tianjing
TK	Thymidine kinase
UE	Union Européenne
Z1	Zone 1
Z2	Zone 2
ZRM	Zone de restriction de mouvement

Introduction

La maladie d'Aujeszky est causée par un herpèsvirus, le *Suid Herpesvirus type 1* (SuHV-1), connu également sous le nom du virus de la pseudorabie (*Pseudorabies virus, PrV*). Connue depuis le début du 19^{ème} siècle, cette maladie est capable d'infecter une grande diversité de Mammifères tels que les suidés, bovins, ovins, chiens, chats et a également été retrouvée chez l'Homme de manière sporadique (Mettenleiter, 2020 ; Helke *et al.*, 2015).

Chez la grande majorité des Mammifères, le virus est fatal, à l'exception des Suidés qui sont capables de survivre à la phase de production de l'infection et sont donc considérés comme hôtes naturels et espèces réservoirs du virus (Mettenleiter, 2020). La maladie d'Aujeszky chez les carnivores est le plus généralement aiguë et entraîne une mort brutale peu de temps après l'apparition des signes cliniques (Monroe, 1989).

En France, la maladie d'Aujeszky est relativement fréquemment détectée dans les élevages de porcs en plein air et chez les sangliers à l'état sauvage. Suite aux contacts avec ces derniers lors de la chasse, le *PrV* peut infecter les chiens, entraînant de manière fatale leur mort en quelques jours. Du fait de l'inexistence de traitement contre la maladie d'Aujeszky, les vétérinaires sont de plus en plus sollicités par les propriétaires de chiens de chasse pour vacciner ces derniers. Cependant, aucun vaccin destiné au chien n'est à ce jour disponible en France. Il existe néanmoins un vaccin, AUSKIPRA® BK, qui bénéficie désormais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France. Or aucune étude n'a estimé ni les effets secondaires, ni l'efficacité de ce vaccin chez le chien. C'est dans le but d'estimer l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien de chasse que cette étude a vu le jour dans le département de l'Aube.

Dans un premier temps, la maladie d'Aujeszky sera présentée en abordant l'étiologie et la pathogénie de la maladie puis, la situation épidémiologique et les moyens de lutte mis en place et enfin, les modalités de vaccination. Dans un second temps, l'étude préliminaire sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin chez le chien de chasse dans le département de l'Aube sera exposée.

Première partie : Apport de la littérature sur la vaccination contre le virus de la maladie d'Aujeszky chez le chien

I. Étiologie et caractéristiques de la maladie d'Aujeszky

A. Généralités

La maladie d'Aujeszky (MA) est causée par l'Herpèsvirus porcine de type 1 ou *Suid Herpesvirus type 1* (SuHV-1), connu également sous le nom de virus de la pseudorabie (*Pseudorabies virus*, PrV). Les premiers cas recensés datent du début du 19^{ème} siècle, avec un premier cas décrit chez le bovin en 1813 (Mettenleiter, 2020).

Aladar Aujeszky (pathologiste vétérinaire) a été le premier à décrire cette maladie qui porte aujourd'hui son nom (Pomeranz *et al.*, 2005). En 1902, après avoir isolé l'agent infectieux à partir d'un mouton, un chien et un chat infectés, Aladar Aujeszky conclut qu'il s'agit d'un agent infectieux strictement différent de celui de la rage. Il découvre que d'autres espèces animales peuvent également être atteintes, dont les lapins, souris, chinchillas alors que d'autres sont résistantes telles que les poules ou les oies par exemple. Dans son rapport, il décrit l'agent responsable comme un virus infectieux car impossible à cultiver et à détecter avec des méthodes bactériologiques. Les premières études de filtration donnent des résultats mitigés sur la nature du PrV (Mettenleiter, 2020), mais Shope, Elford et Galloway ont mis en évidence, grâce aux filtres Berkefeld et Chamberland, la nature filtrable du virus et une taille estimée à 100-150 nm, proche de la taille estimée actuellement à 180 nm (Elford et Shope, 1936 ; Mettenleiter, 2020).

C'est en 1931 que Richard Shope prouve la présence du virus dans les élevages porcins aux États-Unis (Shope, 1931). En 1934, Sabin et Wright ont détecté une similitude sérologique entre le virus et le virus herpès simplex, amenant ainsi à la classification du PrV dans le groupe des Herpèsvirus (Mettenleiter, 2020). En 1959, Kaplan et Vatter ont mis en évidence une homologie entre le Virus Herpès Simplex 1 (HSV-1) et PrV (Kaplan et Vatter, 1959).

B. Étiologie du virus de la maladie d'Aujeszky

1. Taxonomie

L'agent responsable de la maladie d'Aujeszky est le virus SuHV-1 ou PrV, appartenant au Genre *Varicellovirus* de la Sous-Famille *Alphaherpesvirinae*, de la Famille *Herpesviridae* dans l'Ordre *Herpesvirales* (Mettenleiter, 2020).

D'après le comité international de taxonomie des virus, la majorité des Herpèsvirus peuvent être classifiés selon leurs propriétés biologiques, leur génome et leur structure en

Alphaherpesvirinae, *Betaherpesvirinae*, et *Gammaherpesvirinae*. Les Alphaherpèsvirus ont la particularité d'infecter un grand nombre d'espèces, ont un cycle de réplication rapide permettant de produire en quelques heures de nombreuses particules virales et peuvent se présenter sous forme latente dans les ganglions sensitifs (Pomeranz *et al.*, 2005).

Parmi d'autres Alphaherpèsvirus, sont retrouvés chez les animaux l'Herpèsvirus bovin de type 1 ou virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (*Bovine Herpesvirus type 1*, BoHV-1), les Herpèsvirus équins de type 1 et de type 4 (*Equine Herpesviruses type 1 and 4*, EHV-1 et EHV-4), l'Herpèsvirus ovin, des Herpèsvirus aviaires tels que le virus de la maladie de Marek et le virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire.

Les Alphaherpèsvirus sont ensuite sous-divisés en quatre genres en fonction de critères moléculaires et de l'analyse des séquences génomiques : *Simplexvirus*, *Varicellovirus*, *Mardivirus*, *Iltovirus*. *PrV* appartient au genre *Varicellovirus*, de même que les BoHV-1, EHV-1 et EHV-4, l'Herpèsvirus félin de type 1 et l'Herpèsvirus canin de type 1 (Davison *et al.*, 2009).

Des études phylogénétiques fondées sur le séquençage du gène codant pour la glycoprotéine C (gC) ont permis d'identifier deux génotypes principaux pour *PrV*. Les souches isolées en Europe de l'Est et du Sud, Amérique latine, Afrique et Asie appartiennent au génotype I, alors que les souches de génotype II (aussi connu sous le nom de « *PRV variant* ») sont seulement retrouvées en Asie et surtout en Chine où des hommes et femmes ont même été atteints de la maladie (Ou *et al.*, 2020). Ces souches ont été décrites pour la première fois en 2011 chez des porcs préalablement vaccinés par un vaccin vivant atténué contre le *PrV* (Bartha-K61) (He *et al.*, 2019).

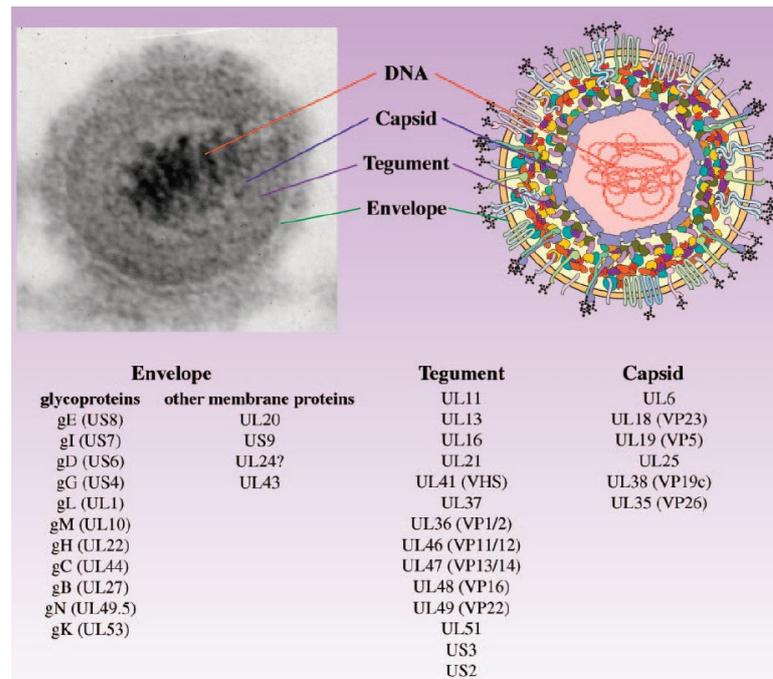
En Europe, dans l'étude menée par Müller *et al.*, 35 isolats de *PrV* ont été prélevés et isolés à partir de sangliers ou de chiens de chasse en France, Allemagne, Espagne, Italie, Slovaquie et Hongrie entre 1993 et 2008 (Müller *et al.*, 2010). L'analyse génomique de ces 35 prélèvements a montré l'appartenance à un génogroupe unique, le génogroupe I, bien que de nombreux sous-types soient retrouvés. Après analyse des séquences génomiques obtenues par amplification par réaction de polymérase en chaîne (*polymerase chain reaction* (PCR)) du gène codant pour gC, une séparation en deux clades de ces séquences a été mise en évidence : le clade B regroupant les souches provenant des régions de Westphalie et de Rhénanie en Allemagne ainsi que les souches françaises et espagnoles ; et le clade A regroupant les souches provenant de Slovaquie, Hongrie, Italie et France ainsi que des régions de Brandenburg, Bade-Wurtemberg, et de Saxe en Allemagne (Müller *et al.*, 2010).

2. Caractéristiques générales

Tous les Herpèsvirus ont la particularité de posséder un acide désoxyribonucléique (ADN) linéaire double brin associé à une taille du virion similaire, autour de 200-250 nm de diamètre (Pomeranz *et al.*, 2005).

Le *PrV* est constitué d'un ADN double brin dont près de la moitié des gènes codent pour des composants structurels du virus (Pomeranz *et al.*, 2005). Ce génome est enveloppé d'une capsid icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe lipidique bicouche où sont enchâssées des glycoprotéines virales. Un tégument protéique est situé entre la capsid et l'enveloppe (Sawitzky, 1997). La structure générale du virus est illustrée ci-dessous (Figure 1).

Figure 1 : Structure du PrV et liste des principales protéines connues composant le virus (Pomeranz et al., 2005)



3. Génome

Le génome est composé d'un ADN linéaire double brin d'environ 150 kilo paires de bases (kbp) (Mettenleiter, 2000) et codant pour plus de 100 protéines (He et al., 2019). Les génomes des Alphaherpèsvirus peuvent être séparés en six classes de A à F. Le PrV appartient à la classe D car il possède un génome avec deux régions uniques nommées U_L et U_S qui sont encadrées par des séquences de répétitions. La séquence des gènes du virus a été identifiée et cartographiée (Annexe 1) (Pomeranz et al., 2005).

Les rôles présumés des 70 gènes du virus ont été identifiés (Annexe 2). Tous les gènes du PrV correspondent à au moins un homologue parmi les autres gènes des Alphaherpèsvirus. Le nom de ces gènes dépend de leur position au sein des régions U_L et U_S, en accord en grande partie avec la nomenclature de HSV-1 (Pomeranz et al., 2005).

Les gènes de PrV sont exprimés en grande majorité de manière colinéaire, de même que les gènes des autres Alphaherpèsvirus ; à l'exception d'une séquence dans la région U_L située entre UL46 and UL26,5. Les Herpèsvirus possèdent 40 gènes essentiels (*core genes*), nécessaires à la réplication de ces virus ainsi qu'à leur entrée et sortie des cellules. Pour PrV, tous ces gènes sont situés dans la région U_L (Pomeranz et al., 2005).

4. Capside

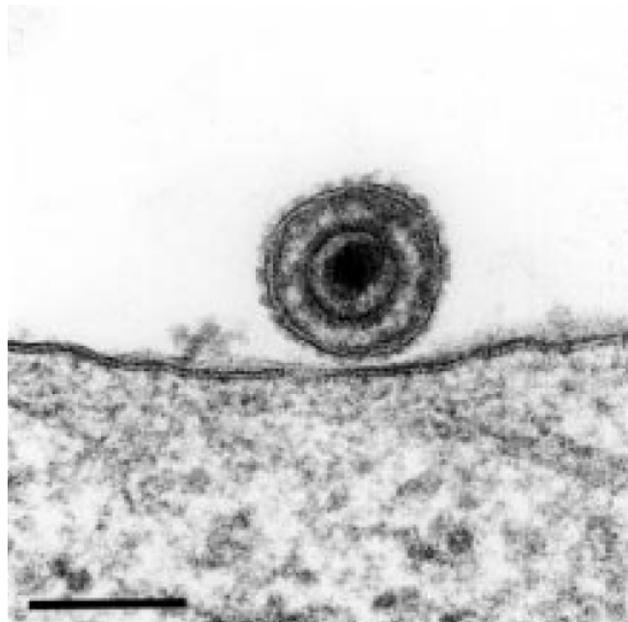
La protéine majeure de la capside (MCP ou VP5) est codée par le gène UL19 et s'assemble en 162 capsomères (150 hexons et 12 pentons), permettant ensuite la formation de la capside qui mesure environ 125 nm (Pomeranz *et al.*, 2005).

5. Tégument

Au microscope électronique, le tégument apparaît comme une structure amorphe et dense en électrons, située entre la capside et l'enveloppe (Figure 2). Différentes protéines ont été identifiées comme composant du tégument chez l'HSV-1 ainsi que leur homologue chez le *PrV* (Mettenleiter, 2000).

Ce tégument est composé d'une couche interne liée en partie avec les protéines de la capside et d'une couche externe hétérogène et asymétrique (Pomeranz *et al.*, 2005).

Figure 2 : Photographie au microscope électronique d'un virion de *PrV* attaché à une cellule de rein chez un bovin. Échelle = 150 nm (Granzow *et al.*, 2005)



6. Enveloppe

Le génome de *PrV* code pour 16 protéines membranaires : 11 de ces protéines sont modifiées par des liaisons avec un atome d'azote ou d'oxygène pour former des glycoprotéines nommées d'après la classification des glycoprotéines des Herpèsvirus : gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM, et gN (Mettenleiter, 2000). Par ailleurs, quatre protéines transmembranaires non glycosylées font également parties de l'enveloppe. Les glycoprotéines de l'enveloppe jouent un rôle dans l'entrée, la sortie et la propagation du virus (Pomeranz *et al.*, 2005, Granzow *et al.*, 2005). Elles

interviennent également dans la modulation de la réponse immunitaire et favorisent la formation de syncytia. De plus, du fait de leur localisation, ces glycoprotéines sont les cibles majeures dans la défense immunitaire de l'hôte (Pomeranz *et al.*, 2005).

C. Espèces concernées et modalités de transmission

1. Espèces hôtes

Le *PrV* est capable d'infecter une grande diversité de Mammifères tels que les suidés (*Suidae*), bovins (*Bovinae*), ovins (*Ovis*), chiens (*Canis lupus familiaris*), chats (*Felis silvestris*), rongeurs (*Rodentia*), lapins (*Leporidae*), cochons d'inde (*Cavia porcellus*), volailles (Galliformes) et également les primates (*Primates Linnaeus*) et exceptionnellement les Hommes (*Homo sapiens*) (Mettenleiter, 2020 ; Skinner *et al.*, 2001). Des cas d'infections ont été décrits dans la faune sauvage, par exemple chez l'ours brun (*Ursus arctos*), l'ours noir (*Ursus americanus*), la panthère de Floride (*Puma concolor coryi*), le raton-laveur (*Procyon lotor*), le coyote (*Canis latrans*), le cerf (*Cervidae*), le vison (*Mustela*), le renard (*Vulpes*), etc... (Mettenleiter, 2020). Seuls les équidés (*Equidae*) ne semblent pas réceptifs au virus (Pomeranz *et al.*, 2005).

Chez la grande majorité des Mammifères, l'infection par le *PrV* est fatale, à l'exception des Suidés qui sont capables de survivre à la phase de production de l'infection et sont donc considérés comme hôtes naturels et espèces réservoirs du virus (Mettenleiter, 2020). Au contraire, le lapin semble être l'espèce, parmi les animaux de laboratoire, la plus sensible au virus (Sehl et Teifke, 2020).

2. Chez l'Homme

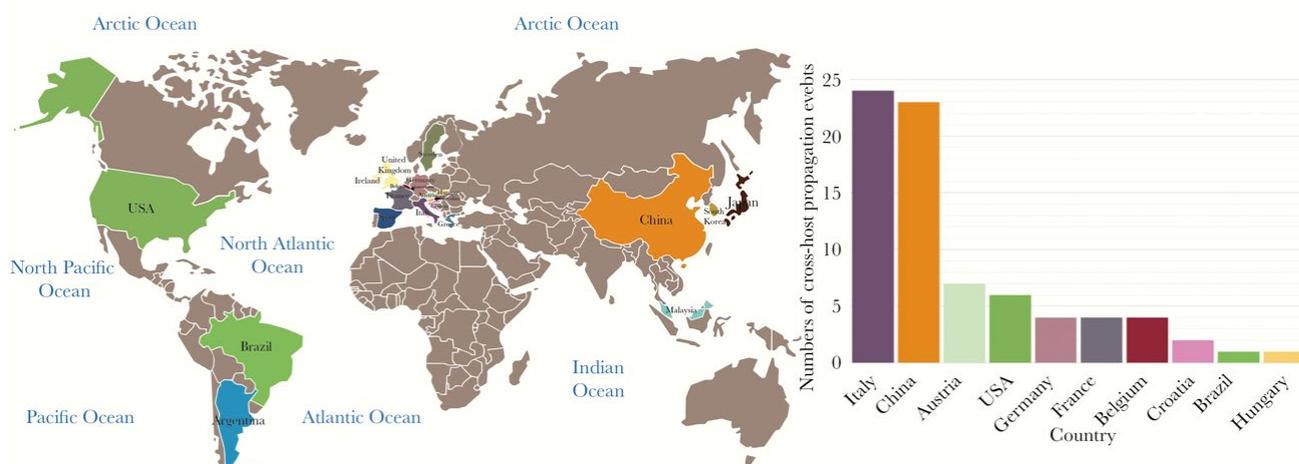
Chez l'Homme, les cas d'infection par le *PrV* sont rares et encore mal documentés (Helke *et al.*, 2015). Ce n'est que récemment que son potentiel zoonotique a été découvert et décrit dans la littérature, mais reste pour le moment localisé en Chine et demande des investigations complémentaires (Wong *et al.*, 2019) (Figure 3).

Le virus a en effet été récemment isolé chez l'Homme lors d'infections transitoires (Mettenleiter, 2020). Les patients atteints semblent présenter des symptômes neurologiques variés ainsi que de la fièvre, de la dysphagie et une faiblesse (He *et al.*, 2019).

En 2018 en Chine, le *PrV* a été détecté par séquençage à partir de prélèvements de l'humeur aqueuse chez une femme de 46 ans exposée à des eaux usées d'un élevage porcin. Celle-ci a présenté comme signes cliniques de la fièvre, des maux de tête, une déficience visuelle et un coma (Ou *et al.*, 2020). Après traitement antiviral, une guérison a été observée malgré la persistance d'une déficience visuelle. En 2019 en Chine, quatre patients ont présenté des fièvres, convulsions, perte de conscience et difficultés respiratoires associées à une encéphalite. Après séquençage génomique sur prélèvement de liquide cébrospinal, deux patients sur les quatre ont été testés positifs au *PrV* et trois patients présentaient des anticorps (Ac) spécifiques du virus. Tous ces patients travaillaient dans l'industrie porcine en contact avec de la viande crue (Wong *et al.*, 2019). La même année, six autres cas d'infection par le *PrV* ont été recensés en Chine. Cinq des patients

ont gardé des séquelles après rémission et un patient est décédé. Ces six patients travaillaient soit en contact avec des porcs soit étaient vétérinaires (Ou *et al.*, 2020).

Figure 3 : Distribution géographique et nombre de cas de transmission inter espèces du virus de la maladie d'Aujeszky (porc à chien ou Homme) par pays (He *et al.*, 2019)



3. Modalités de transmission

La transmission du PrV entre animaux peut se produire suite à des contacts directs ou *via* des « vecteurs » passifs tels que des objets de l'environnement contaminés (véhicules, déchets, bottes, seringues, *etc*), ou encore par inhalation de particules infectieuses (aérosols) (Helke *et al.*, 2015 ; Wittman, 1991). En effet, le virus est capable de survivre jusqu'à 7 heures (h) dans l'air pour des taux d'humidité autour de 55 % (Schoenbaum *et al.*, 1990). Lors d'infection par voie aérienne, le virus infecte en premier lieu les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire supérieur puis atteint les vaisseaux sanguins. Il est ensuite transporté jusqu'aux amygdales et nœuds lymphatiques à proximité (Sehl et Teifke, 2020).

Les particules virales sont également capables de survivre dans les tissus animaux morts. Ainsi, la consommation de carcasses infectées et l'ingestion de nourriture contaminée représente un autre mode d'infection des animaux réceptifs. Une infection par voie transplacentaire (Iglesias et Harkness, 1988) ou vénérienne est également possible chez les suidés (Romero *et al.*, 2001 ; Helke *et al.*, 2015).

Les suidés représentent la principale source d'infection puisque les autres espèces sont considérées comme des culs-de-sac épidémiologiques du fait de leur mort rapide, généralement dans les trois jours après infection (Helke *et al.*, 2015). Par ailleurs, les suidés excrètent d'importantes quantités de particules virales : l'excrétion nasale chez le porc peut atteindre des titres compris entre $10^{5,8}$ and $10^{8,3}$ TCID₅₀ (50% Tissue Culture Infectious Dose ou dose infectieuse en culture de tissu à 50%) avec un pic d'excrétion dans l'air de $10^{5,3}$ TCID₅₀ pendant 24h (Wittman, 1991).

En élevage porcin, les porcs s'infectent également par ingestion de porcelets morts ou de placentas de porcs infectés ; l'excrétion des particules virales ayant lieu 1 à 2 jours avant la mort de l'animal (Sawitzky, 1997). Il est également possible et fréquent que des porcs s'infectent à partir des suidés sauvages (sangliers notamment), par contact direct ou indirect par l'intermédiaire de l'environnement contaminé (Müller *et al.*, 2011 ; Gortázar *et al.*, 2007).

II. Pathogénie et diagnostic de la maladie d'Aujeszky

A. Pathogénie

1. Généralités

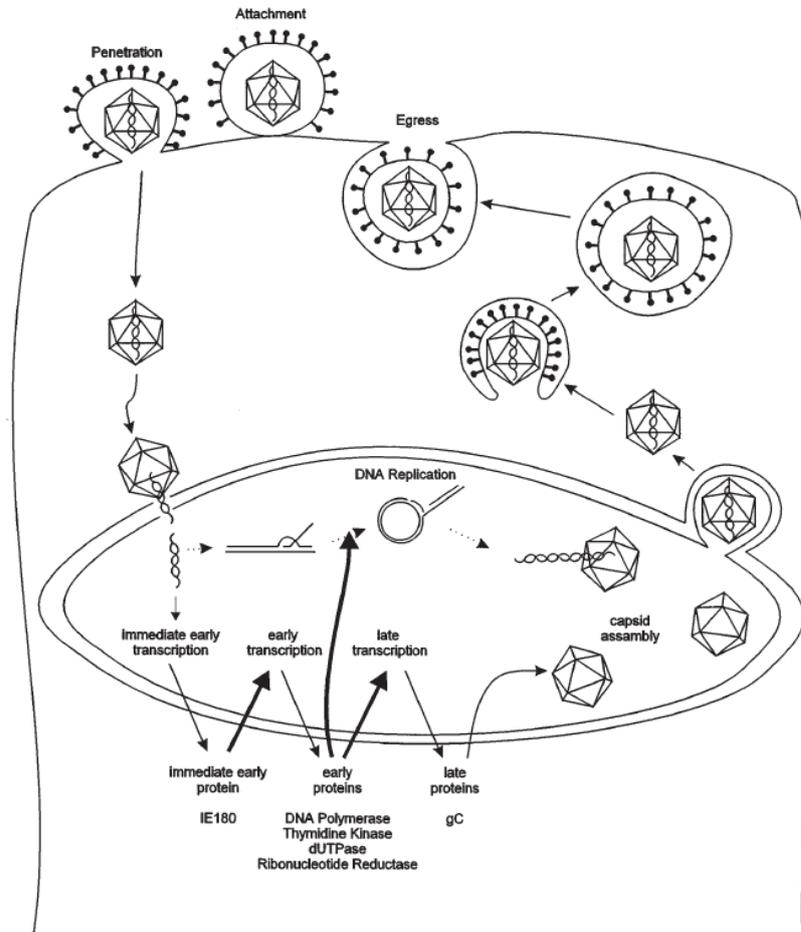
Lors d'infection par voie aérienne, le virus entre par l'épithélium au niveau du nasopharynx et des amygdales et se réplique dans l'épithélium (Mettenleiter *et al.*, 2019). Il atteint ensuite les neurones de la région de la face (nerfs olfactifs, trigéminés, glossopharyngiens) puis les corps des cellules neuronales par transport rétrograde dans les axones (Mettenleiter *et al.*, 2019 ; Pomeranz *et al.*, 2005). Le virus se propage jusqu'à la médulla et le pont où il se réplique dans les neurones et continue de se propager vers d'autres parties de l'encéphale (Helke *et al.*, 2015). Chez certains porcs survivant à la phase de production virale de l'infection, l'infection peut devenir latente et est alors située dans les ganglions sensoriels, amygdales et tissus lymphoïdes. De manière sporadique, de petites quantités de virions sont excrétées sans signes cliniques associés (Sawitzsky, 1997).

Le virus est capable d'infecter une multitude d'organes divers et de se répliquer dans les cellules endothéliales ou épithéliales de divers tissus, dans les lymphocytes et dans les macrophages. Après une première réplication, le *PrV* pénètre dans les neurones sensoriels et atteint le cerveau par transport rétrograde, majoritairement *via* les nerfs crâniens tels que les nerfs olfactifs, trigéminés et glossopharyngiens (Sehl et Teifke, 2020).

Les étapes sont décrites dans les paragraphes suivants de manière simplifiée et schématisées (Figure 4).

Figure 4 : Étapes du cycle de réplication du PrV (Mettenleiter, 2000)

Les étapes suivantes sont schématisées : Fixation, entrée, transcription immédiate avec obtention d'une protéine *ie* (immédiate comme IE180), transcription précoce avec obtention d'une protéine *e* (précoce comme l'ADN polymérase, la thymidine kinase, la dUTPase et la ribonucleotide reductase), réplication d'ADN ou transcription tardive avec obtention d'une protéine tardive (*gC*), puis assemblage de la capside et sortie du virion.



2. Entrée du virus dans les cellules

L'entrée du virus au sein des cellules hôtes est médiée par des glycoprotéines. Dans un premier temps, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane de la cellule. Cette étape est permise par une liaison, relativement précaire, de la glycoprotéine gC de l'enveloppe virale et les résidus de sulfate d'héparane des protéoglycanes de la matrice extracellulaire de la cellule hôte (Mettenleiter, 2000).

Ensuite, la glycoprotéine gD se lie à des récepteurs spécifiques de la cellule et stabilise ainsi la fixation du virus à la cellule. Cinq récepteurs ont été identifiés : HveA, HveB, HveC, HveD et 3-O-sulfaté héparane-sulfate (Spear *et al.*, 2000). Aussi bien la protéine HveC humaine que la protéine HveC porcine interviennent dans l'entrée dans les cellules des virus HSV-1, HSV-2, PrV et BoHV-1. Enfin, les glycoprotéines gB, gH et gI interviennent comme médiateurs de la fusion de l'enveloppe

virale à la membrane plasmique de la cellule et peuvent même, en l'absence de gD, l'induire. Suite à cette fusion, les protéines du tégument de la couche externe se dissocient de la capsid (UL11, UL46, UL47, UL48 et UL49).

Situées dans le cytoplasme de la cellule, les capsides vont s'associer avec des microtubules pour être transportées de la périphérie de la cellule jusqu'aux pores nucléaires. Les protéines de la couche interne du tégument demeurent avec la capsid lors du transport cytoplasme-pores nucléaires (Pomeranz *et al.*, 2005). La capsid est orientée vers les pores nucléaires de manière à ce que l'ADN viral (ADNv) se sépare de la capsid et entre dans le noyau par les pores (Mettenleiter, 2000).

3. Cycle de la réplication au sein de cellule hôte

Au sein du noyau de la cellule hôte, la transcription, permise par l'ARN polymérase II, se déroule en cascade. En effet, les gènes viraux peuvent être classés en trois types selon la succession d'expression des transcrits. Cette transcription virale débute une à deux heures après l'entrée du virus dans la cellule cible grâce à l'expression de promoteurs qui permettent d'enclencher la cascade de transcription.

En premier sont exprimés les gènes *ie* (*immediate-early*, immédiat) codant pour les protéines de la régulation. Ils sont exprimés directement après l'infection puisque leur transcription ne nécessite pas la synthèse de nouvelles protéines virales car leurs promoteurs sont reconnus par les facteurs de transcription de la cellule et par l'ARN polymérase II (Pomeranz *et al.*, 2005). Contrairement aux autres Herpèsvirus, le *PrV* comprend un seul gène exprimé de manière immédiate : celui-ci code pour IE180, une protéine *ie* majeure.

IE180 est un transactivateur des gènes *e* (*early*, précoce), qui ont la particularité d'être exprimés avant réplication de l'ADN (Mettenleiter, 2000). Les protéines codées par les gènes *ie* ont le plus souvent une fonction d'activation de la cascade de transcription, de modulation de la défense immunitaire de l'hôte ou d'exploitation de la cellule hôte en faveur de la production virale. Les gènes *e* codent pour des protéines ayant un rôle dans la réplication d'ADN et le métabolisme (Pomeranz *et al.*, 2005). Le *PrV* code un grand nombre de protéines intervenant dans l'activité enzymatique (Annexe 2), la plus notable étant la thymidine kinase, enzyme non essentielle au développement du virus dans le tissu mais ayant un rôle majeur dans la neurovirulence du virus de même que dUTPase et la ribonucléotide réductase (Mettenleiter, 2000).

Enfin, les gènes tardifs nécessitent une réplication de l'ADNv afin d'avoir une transcription efficace. Ils ont tendance à coder pour des protéines nécessaires à l'assemblage du virion et sa sortie de la cellule (Pomeranz *et al.*, 2005) comme différents composants de la capsid et de l'enveloppe du virus tels que la glycoprotéine gC.

Cette classification par ordre d'expression des gènes n'est pas absolue et des exceptions sont présentes.

La réplication du génome viral requiert la présence de protéines codées par les gènes UL5, UL8, UL9, UL29, UL30, UL42 et UL52. Ils sont nécessaires lors de la reconnaissance du site

d'initiation de la synthèse d'ADN, lors du déroulement du brin d'ADN, lors de l'ouverture du brin d'ADN et lors de la synthèse du brin complémentaire (Mettenleiter, 2000).

La durée du cycle de développement du *PrV* au sein de la cellule hôte varie selon le type de cellule infectée. Dans les cellules les plus communes, les virions peuvent être détectés en 4 à 5 heures. Le gène IE180 est transcrit dans les 40 minutes suivant l'infection et la protéine IE180 est synthétisée jusqu'à 2h30 suite à l'infection (Pomeranz *et al.*, 2005). Les premiers transcrits apparaissent environ une heure après infection avec un pic de transcription autour de 3-4h post-infection voire après. Les premières protéines sont synthétisées en abondance entre 1 et 4h après infection avant et pendant les premières phases de la réplication d'ADN. Les ARN messagers (ARNm) des gènes tardifs sont détectés au bout de 2h30 après infection et les protéines autour de 3h post-infection avec un pic de production plus tardif (Pomeranz *et al.*, 2005).

Après leur synthèse dans le cytoplasme, les protéines de la capsidie entrent dans le noyau et s'assemblent pour former les bases de la capsidie. Ce processus est autocatalytique et nécessite seulement les composants capsidiques (Mettenleiter, 2000).

4. Sortie des particules virales

Trois types de capsidie sont retrouvés dans les cellules infectées par *PrV* : capsides A, B et C, qui diffèrent dans leur densité et leur morphologie (Pomeranz *et al.*, 2005).

Lors de sa sortie hors du noyau de la cellule hôte, l'ADN est encapsidé. L'enveloppe nucléaire est, quant à elle, constituée de quatre éléments : une membrane interne, un réseau de filaments intermédiaires comprenant la lamina nucléaire, une membrane nucléaire externe et deux couches d'enveloppe traversées par des complexes de pore nucléaires (Pomeranz *et al.*, 2005).

Trois protéines (US3, UL31 et UL34) interviennent dans la sortie de la nucléocapsidie hors du noyau (Fuchs *et al.* 2002). La première étape de sortie est l'engagement des nucléocapsides avec la membrane interne nucléaire de la cellule jusqu'à l'espace périnucléaire. La capsidie est alors entourée d'une enveloppe dérivée de la membrane interne nucléaire et est appelée virion primaire enveloppé. Ces virions sortent de l'espace périnucléaire par fusion de leur enveloppe primaire avec la membrane nucléaire externe de la cellule. L'étape suivante consiste en l'addition du tégument et d'une seconde enveloppe de particules virales (Fuchs *et al.*, 2002 ; Pomeranz *et al.*, 2005).

Hors du noyau, les virions se dirigent ensuite vers la membrane cytoplasmique, fusionnent avec cette dernière et sont alors libérées dans l'espace extracellulaire (Mettenleiter, 2000).

5. La phase de latence

Lors de la phase de latence, les suidés infectés représentent un danger constant du fait du risque de réactivation de l'infection, et d'excrétion de particules virales. Ainsi le virus se maintient dans la population grâce aux hôtes naïfs (Mettenleiter, 2000).

Lorsque l'hôte survit à la phase aiguë de l'infection, le génome des Herpèsvirus continue de résider au sein des noyaux des cellules hôtes durant toute la vie de l'animal. Chez les suidés, les localisations majeures du virus lors de période de latence sont les neurones du ganglion trigéminé, le bulbe olfactif et les amygdales en moindre proportion. Chaque cellule du ganglion trigéminé porte environ 30 copies génomiques du virus (Pomeranz *et al.*, 2005). L'ADNv réside alors au sein du noyau de ces cellules sans production de virions. L'expression des gènes viraux est limitée à la transcription de certaines séquences du génome désignées sous le terme de LATs (*latency associated transcripts*) (Mettenleiter, 2000). IPE180 semble jouer un rôle dans la régulation de la transcription des LATs. L'interaction entre les protéines IE et E (dérivées respectivement des gènes *ie* et *e*) promoteurs des gènes LAT pourrait constituer les premières étapes de la réactivation du virus. Peu de connaissances existent toutefois à l'heure actuelle sur l'expression des gènes durant la phase de latence, contrairement aux autres Alphaherpèsvirus (Pomeranz *et al.*, 2005).

Au niveau du ganglion trigéminé, du bulbe olfactif et des amygdales, l'ADNv peut être détecté en l'absence de phase d'infection productive, de même que les transcrits LATs par *RT-PCR* notamment (Mettenleiter, 2000).

La réactivation du virus après une phase de latence se déroule de manière suivante : déclenchement de la transcription, assemblage du virus mature, propagation de l'infection de manière antérograde à travers l'axone jusqu'aux cellules épithéliales à la périphérie. Cette réactivation peut faire suite à des événements de stress tels que d'autres affections, des parturitions, un transport en véhicule, de mauvaises conditions d'élevage ou lors d'administration de traitements immunosuppresseurs comme des corticostéroïdes par exemple (Pomeranz *et al.*, 2005).

6. Propagation du virus et neuroinvasion

Le virus *PrV* est pantropique, ce qui signifie que les virions peuvent infecter différents types de cellules qu'elles soient neuronales ou épithéliales. Cet herpèsvirus est en effet capable d'infecter les astrocytes ainsi que les macrophages cérébraux après infection neuronale autour des zones infectées du système nerveux central (SNC) (Pomeranz *et al.*, 2005).

Lors d'infection neuronale, le virus infecte l'axone terminal à la périphérie du système nerveux périphérique (SNP). La propagation se fait par contact de cellules en cellules plutôt que par diffusion des virions dans l'espace extracellulaire ou par des cellules non neuronales (Card *et al.*, 1990). De plus, une connexion synaptique est nécessaire à la diffusion du virus. Au sein du SNC, l'infection se fait dans le sens neurone-astrocyte (Card *et al.*, 1993 ; Pomeranz *et al.*, 2005). Les astrocytes sont sensibles à l'infection par le virus mais sont non permissifs à la réplication virale et ne contribuent donc pas à la propagation transneuronale du virus (Pomeranz *et al.*, 2005).

Chez le rat, les gènes US7 (gI), US8 (gE) et US9 ont été identifiés comme permettant la propagation antérograde du virus (Brideau *et al.*, 2000 ; Pomeranz *et al.*, 2005). La délétion de ces gènes bloque la propagation antérograde mais pas la propagation rétrograde dans les neurones connectés entre eux par des synapses. De plus, des études ont montré le rôle de virulence de gE et gI, rôle distinct de leur fonction de propagation du virus (Pomeranz *et al.*, 2005). En effet, la glycoprotéine E est essentielle à la neuroinvasion du virus. Il a été montré que sa délétion atténue grandement la neuro-virulence du *PrV*. D'autres glycoprotéines telles que gB et gH jouent également un rôle dans la propagation neurologique du virus au sein de l'hôte (Annexe 3) (Mettenleiter, 2000).

La virulence de cet Herpèsvirus est variable selon les souches : certaines souches sont dites virulentes et d'autres atténuées (Pomeranz *et al.*, 2005). Brittle a pu observer, après inoculation de souches virulentes (Becker, Kaplan ou NIA3) au niveau des flancs de souris, une mort rapide en trois jours (75h) associée à un prurit démentiel sans atteinte et infection cérébrale. Au contraire, chez des souris infectées par une souche atténuée du virus, la survie était trois fois plus longue et les animaux présentaient des atteintes du SNC associées à la présence du virus au sein du cerveau au moment de la mort sans prurit associé.

Il a été supposé que les souches virulentes du virus se propagent à la fois de manière afférente et efférente dans le SNP, alors que les souches atténuées ne présentent qu'un transport efférent dans le SNP vers le cerveau (Brittle *and al.*, 2005).

7. Réponse immunitaire de l'hôte

Suite à l'infection par le *PrV*, la réponse immunitaire de l'hôte se met en place. Les cellules animales envoient des signaux pro-apoptotiques afin d'induire la mort de la cellule infectée et sa phagocytose pour limiter la réplication virale et la propagation du virus.

Or, le virus de la maladie d'Aujeszky entraîne chez les Suidés des infections à vie, phénomène permis par des stratégies d'évasion immunitaire : inhibition fonctionnelle du complément et des anticorps, arrêt de la reconnaissance des cellules infectées par le système immunitaire et expression de molécules *cytokine-like* et de récepteurs *chemokine-like* (Davis-Poynter et Farrell, 1996 ; Pomeranz *et al.*, 2005).

La protéine issue du gène UL49,5 est un inhibiteur de TAP, transporteur associé à la transformation des antigènes (Ag) en peptides pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I des cellules de surface. En inhibant la présentation de ces peptides sur le CMH à la surface des cellules, la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées par les lymphocytes T sont ainsi empêchées (Koppers-Lalic *et al.*, 2005).

De plus, le *PrV* est un virus cytotoxique dont les effets dépendent du type et de la souche du virus (Pomeranz *et al.*, 2005). Ces effets cytotoxiques sont les suivants : inhibition de la mitose, formation d'inclusions intranucléaires, arrondissement des cellules et plus occasionnellement formation de syncytia. Parmi les gènes anti-apoptotiques, le gène US3 code pour une sérine/thréonine kinase protégeant les cellules infectées de l'apoptose (Cartier *et al.*, 2003). Il est le seul gène du *PrV* pour lequel il a été prouvé une activité anti-apoptotique.

B. Signes cliniques

1. Chez le porc

La résistance au *PrV* est liée à l'âge chez les porcs, bien que la souche du virus et la dose infectante puissent également la moduler (Helke *et al.*, 2015).

Chez les jeunes porcs âgés de moins d'un an, l'infection se caractérise par des signes aigus avec une atteinte du SNC. Les porcs atteints peuvent présenter des tremblements, de l'hypersalivation, de l'ataxie, du nystagmus, de l'opisthotonos, des convulsions, une parésie des postérieurs avec position assise comme chez le chien, une marche en cercle, du pédalage et également des vomissements et diarrhées (Helke *et al.*, 2015). Chez le porcelet non sevré (âgé de moins de 28 jours), la période d'incubation est d'environ deux à quatre jours, suivie de l'apparition d'un état fébrile. Dans les 24h suivantes, les signes nerveux apparaissent : tremblements, ptyalisme, ataxie et crises épileptiques (Pomeranz *et al.*, 2005). Une fois les signes neurologiques apparus, la mort est le plus souvent brutale en 24-36h avec un taux de mortalité proche de 100 % chez les porcs nouveau-nés et jeunes porcins. À partir de quatre semaines d'âge, le taux de mortalité diminue à 50 % (Helke *et al.*, 2015). Les porcs sevrés entre cinq et dix semaines d'âge présentent de l'apathie, de l'anorexie, une hyperthermie entre 41 et 42°C dans les trois à six jours suivant l'infection.

Les porcs plus âgés présentent un taux de mortalité faible, n'excédant pas les 10 %, avec des signes cliniques moins sévères qui se caractérisent principalement par des affections respiratoires (Pomeranz *et al.*, 2005). Chez les porcs de plus de neuf semaines d'âge, les étternuements, le jetage nasal et la toux sont caractéristiques de la maladie d'Aujeszky. L'atteinte du SNC est légère avec présence sporadique de tremblements musculaires. Les signes cliniques durent en général six à dix jours avec une rémission rapide, sauf cas particulier de pneumonies en cas de pneumonies bactériennes secondaires à l'infection. Des co-infections virales peuvent se développer avec le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP), la circovirose porcine de type 2 (PCV2), le virus de l'influenza porcine (SIV) et entraîner des pneumonies nécrosantes sévères (Saade *et al.*, 2020 ; Helke *et al.*, 2015).

Chez les truies gestantes, l'infection entraîne une résorption embryonnaire ou foetale lors du premier trimestre, et une momification ou un avortement lors du deuxième et troisième trimestre de gestation (Helke *et al.*, 2015).

Chez le sanglier, la symptomatologie est peu connue. Le *PrV* chez le sanglier présente généralement une faible pathogénie, associée à des signes cliniques modérés voire absents avec seulement une atteinte respiratoire modérée (Pacini *et al.*, 2020). Il a été montré que les sangliers adultes ont plus de risque d'être infectés que les plus jeunes (Charrier *et al.*, 2018).

2. Chez les carnivores

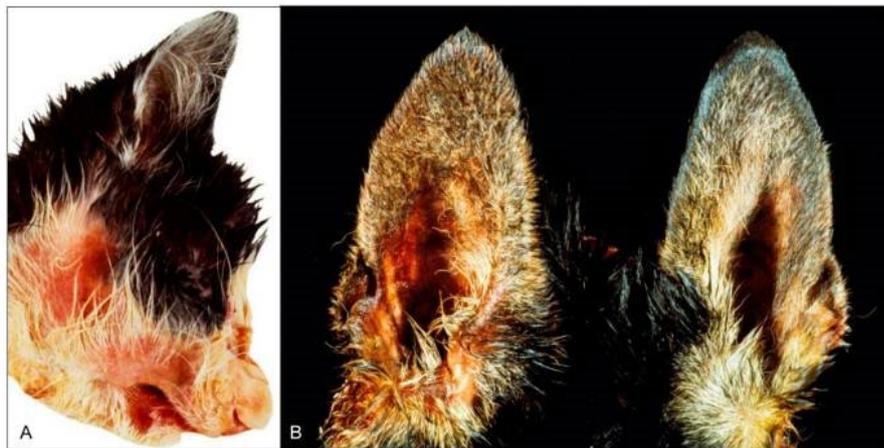
La maladie d'Aujeszky chez les carnivores est le plus généralement aiguë et entraîne une mort brutale peu de temps après l'apparition des signes cliniques. Lors d'une étude de Monroe sur 25 cas confirmés de chiens infectés, 71 % des chiens sont morts en 24h, 94 % des chiens sont morts dans les 48h et seulement 6 % ont survécu plus de 96h (Monroe, 1989). Au début de

l'infection, les signes cliniques sont peu spécifiques : anorexie, fièvre, abattement, léthargie. Des vomissements et de l'hypersalivation sont souvent décrits chez le chien et le chat ainsi que des diarrhées mais uniquement chez le chien (Monroe, 1989 ; Sehl et Teifke, 2020).

Un des signes cliniques les plus caractéristiques de la maladie d'Aujeszky chez le chien est le prurit démentiel, en particulier au niveau de la tête, qui peut évoluer en plaies cutanées et réactions œdémateuses en regard (Figure 5) (Cantile et Youssef, 2015 ; Sehl et Teifke, 2020). Ce prurit peut toutefois ne pas être observé lors d'infection par le *PrV* (Sehl et Teifke, 2020).

De même que pour le porc, des signes neurologiques peuvent être observés tels que de l'ataxie, des tremblements, des poussées au mur, mais aussi des vocalises, de l'agressivité et de la dyspnée (Sehl et Teifke, 2020).

Figure 5 : Plaies cutanées chez un chat (A) et un chien (B) infectés par la maladie d'Aujeszky (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020)



La symptomatologie chez les autres Mammifères ne sera pas détaillée dans ce manuscrit.

C. Signes lésionnels

1. Chez le porc

Les lésions macroscopiques sont principalement présentes chez les porcelets. Des foyers de nécrose peuvent être observés sur différents organes tels que les amygdales, le larynx, la trachée, l'œsophage, le foie, la rate, les reins, les glandes surrénales et les intestins (Figure 6). Des pétéchies peuvent être retrouvées sur tout le corps et majoritairement sur les nœuds lymphatiques, les poumons, les reins et le cerveau. Une congestion du cerveau, des nœuds lymphatiques ainsi qu'un œdème des poumons peuvent être observés (Sehl et Teifke, 2020).

Les lésions microscopiques peuvent inclure des méningoencéphalites suppuratives, des ganglionévrites, des inclusions intranucléaires éosinophiliques dans les neurones, astrocytes, oligodendrocytes et cellules endothéliales (Helke *et al.*, 2015).

Figure 6 : Nécrose des amygdales (A) et du foie (B) chez des porcs infectés par PrV (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020)

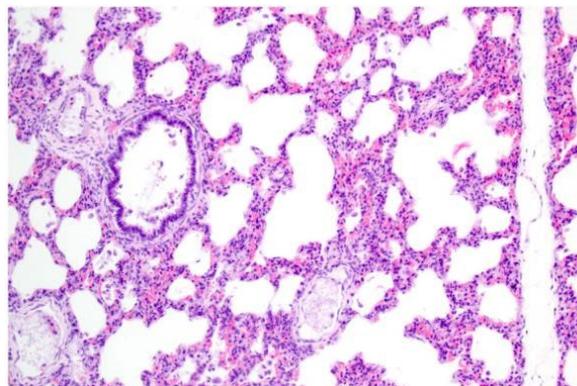


Lors de l'analyse histologique, il est possible d'observer des nécroses multifocales associées à des corps d'inclusions intranucléaires amphophiles au niveau du foie, de la rate, des amygdales, des nœuds lymphatiques, des narines, des poumons, des glandes surrénales, du placenta, des testicules, de l'estomac et des intestins (Ezura *et al.*, 1995 ; Sehl et Teifke, 2020). Des signes d'hémorragie peuvent être observés dans les nœuds lymphatiques. Par ailleurs, chez le sanglier et le porc, une aplasie ou une hyperplasie des tissus lymphoïdes a été décrite (Lari *et al.*, 2006 ; Olander *et al.*, 1966).

Au niveau des poumons, les lésions peuvent être modérées à sévères : œdème, pneumonie interstitielle avec nécrose de l'épithélium et de l'endothélium (Figure 7).

Au niveau de la moelle épinière et du cerveau, les porcs peuvent présenter une inflammation lymphohistiocytaire. L'inflammation se caractérise par une nécrose et une dégénérescence neuronale ainsi qu'une neuronophagie et l'activation et la prolifération de cellules microgliales. Des manchons périvasculaires constitués de lymphocytes, macrophages et quelques neutrophiles sont caractéristiques de l'infection. Les lésions concernent à la fois la matière grise et blanche (Sehl et Teifke, 2020).

Figure 7 : Pneumonie interstitielle chez un porc atteint de la maladie d'Aujeszky qui présente une infiltration lymphohistiocytaire avec épaissement du septum alvéolaire (Unité de pathologie vétérinaire, Université de Justus Liebig, Giessen ; Sehl et Teifke, 2020).



2. Chez les autres Mammifères : cas des carnivores

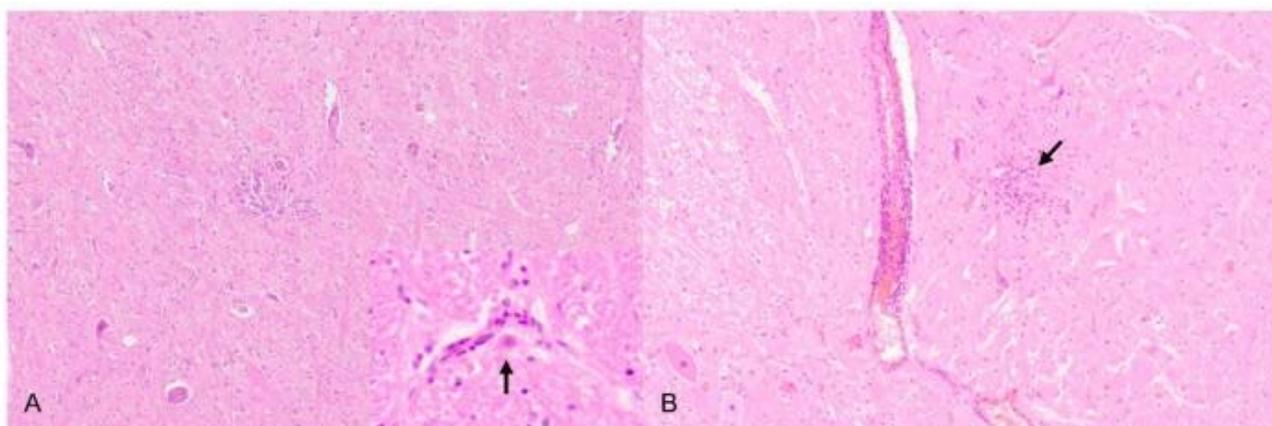
Au niveau des tissus sous-cutanés, il est possible d'observer des lacérations et œdèmes. Des hémorragies sont observables sur divers organes, notamment le cœur et les poumons, et ce quelle que soit la voie d'inoculation. Au niveau du cœur, l'épicaarde, le myocarde et l'endocarde peuvent présenter des pétéchies et ecchymoses (Zhang *et al.*, 2015). Chez le chien, du contenu hémorragique peut être retrouvé dans l'estomac et du méléna dans les intestins, associés à une adénomégalie des nœuds lymphatiques mésentériques. Des hémorragies sont également observables au niveau de la plèvre et des reins. Une congestion pulmonaire et un œdème ainsi que de l'épanchement péricardique, thoracique et péritonéal sont fréquemment observés (Zhang *et al.*, 2015).

Par ailleurs, certains chiens et chats infectés peuvent ne présenter aucune lésion macroscopique à l'autopsie (Sehl et Tiefke, 2020).

Lors de l'analyse histologique, les chiens et chats infectés peuvent présenter des encéphalites non suppurées modérées à sévères au niveau de la moelle épinière, associées ou non à une inflammation du cerveau, du mésencéphale et du cervelet (Quiroga *et al.*, 1998). Il est possible d'observer au niveau du parenchyme cérébral une nécrose des neurones et des manchons périvasculaires de lymphocytes et de macrophages (Figure 8). De même que chez le porc, des phénomènes de neuronophagie, de prolifération de cellules microgliales ainsi que des corps d'inclusion intranucléaires éosinophiliques peuvent être présents.

Figure 8 : Encéphalite non suppurative dans la moelle épinière d'un chien infecté par PrV (Clinical and Comparative Neuropathology, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich ; Sehl et Tiefke, 2020).

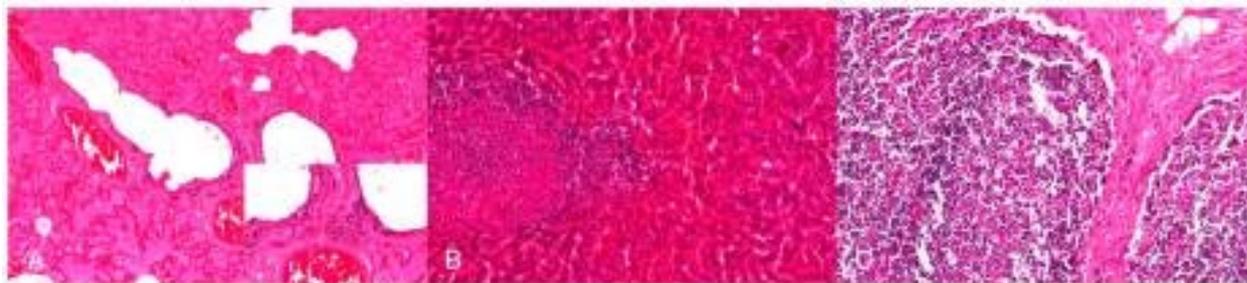
- (A) Infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire et parenchymateux avec corps d'inclusion intranucléaire
(B) Infiltration périvasculaire modéré



Des infiltrats inflammatoires sont détectables au niveau du ganglion trigéminal, de la moelle épinière et des ganglions abdominaux. L'inflammation, la nécrose et les hémorragies touchent également le cœur, les poumons, les reins, le foie, le tube digestif et les amygdales (Figure 9).

Figure 9 : Inflammation et nécrose dans différents organes d'un chien infecté par PrV (Institute for Veterinary Disease Control, Mödling, Sehl et Tiefke, 2020).

(A) Bronchite avec œdème diffus alvéolaire (B) Nécrose focale hémorragique hépatique (C) Nécrose multifocale de lymphocytes dans un nœud lymphatique



Des zones focales de nécrose peuvent être observées dans le foie. Des déplétions lymphoïdes et des hémorragies sont retrouvées dans le thymus et les nœuds lymphatiques. Lors de lésions cutanées, des dermatites nécro-ulcératives associées à un œdème sous-cutané sont présentes (Sehl et Tiefke, 2020 ; Zhang *et al.*, 2015).

D. Dépistage et diagnostic

1. Dépistage clinique

Les éléments faisant suspecter une infection à PrV chez les Suidés sont les suivants : porcs issus d'une zone d'enzootie, présence d'avortements ou de mortalité importante dans l'élevage, présence de méningoencéphalomyélite chez les porcelets, troubles respiratoires chez les porcs d'engraissement, cas semblables sur d'autres espèces de l'élevage (carnivores, bovins) (DGAL, 2013a ; Sehl et Tiefke, 2020).

Chez les carnivores et notamment le chien, la maladie est suspectée lors d'apparition de troubles nerveux, de ptyalisme, de paralysie pré-agonique. Aucune agressivité n'est généralement observée, au contraire de la rage. Enfin, tous les signes cliniques sont d'apparition brutale avec une évolution rapide vers la mort en 24-48h. Cela est d'autant plus suspecté chez les carnivores ayant été en contact avec des suidés ou des abats de suidés (chiens de chasse notamment)(Sehl et Tiefke, 2020).

Le diagnostic différentiel de la maladie d'Aujeszky chez les Suidés comprend le SIV, la rage, la peste porcine classique, la peste porcine africaine (PPA), la paralysie contagieuse du porc, une intoxication par le NaCl, le SDRP, la parvovirose, la leptospirose, la pneumonie enzootique, ...

Au contraire, chez les carnivores, la rage sera la seconde hypothèse principale ainsi que des intoxications. Une fois les signes neurologiques présents, le diagnostic clinique de la maladie d'Aujeszky est plus aisé, mais doit toujours être confirmé par des analyses de laboratoire (Helke *et al.*, 2005 ; Underwood *et al.*, 2015).

2. Diagnostic sérologique

Le test standard de détection du *PrV* est la séroneutralisation, bien que les méthodes immune-enzymatiques telles que l'ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) et les tests d'agglutination soient également utilisés de manière courante. Parmi les tests sérologiques, il existe ainsi les tests d'agglutination, les séroneutralisations et les test ELISA qui permettent notamment de détecter la présence de gE dans le sang de l'animal, et qui sont ainsi utiles pour différencier une infection par une souche virale sauvage (gE+), d'une réponse immunitaire due à une souche vaccinale (gE-) (Pomeranz *et al.*, 2005). Les tests ELISA peuvent également détecter les glycoprotéines gB (Cheng *et al.*, 2020).

Les tests ELISA sont des tests qualitatifs ou quantitatifs permettant de mettre en évidence par technique immuno-enzymatique la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un prélèvement. Ils se basent sur le principe de reconnaissance d'un antigène par un anticorps spécifique, suivie d'une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré dont la quantité est mesurée par spectroscopie. Différents types de tests ELISA existent, dont le test ELISA par compétition où un antigène de référence est lié au fond de puits d'une microplaque. L'échantillon à doser et l'anticorps correspondant sont ajoutés aux puits. L'antigène présent dans l'échantillon est en compétition avec l'antigène de référence pour se lier à l'anticorps ajouté. La substance non liée est éliminée par rinçage de la plaque. Plus la quantité d'antigène est élevée dans l'échantillon, plus la quantité d'anticorps liée par l'antigène de référence au fond des puits est faible, et plus le signal est faible (Aydin, 2015).

Le test de séroneutralisation permet quant à lui de quantifier le titre d'anticorps neutralisants pour un virus donné. Des séries de dilution du sérum à tester sont réalisées et pré-incubées avec une quantité connue de virus, puis ajoutées à des cellules cibles sensibles à l'infection virale. Cela permet aux virus non neutralisés d'infecter les cellules et de déterminer quelle est la dilution la plus élevée capable de neutraliser l'infection virale (Schmidt *et al.*, 1976 ; Deblanc, 2022).

3. Diagnostic par détection de l'agent pathogène

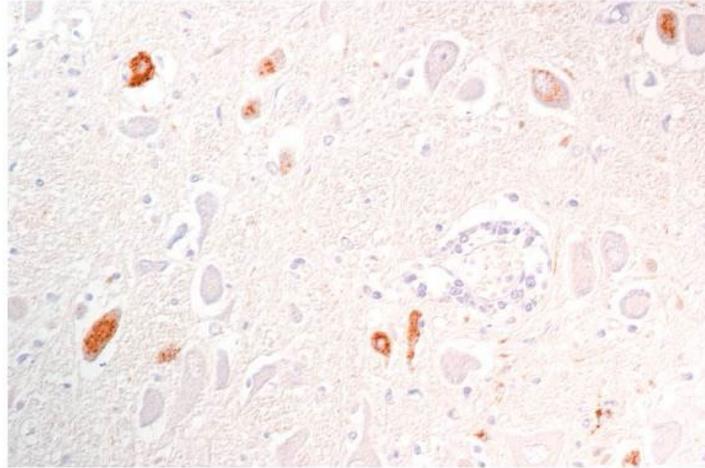
L'isolement du virus dans les organes de choix que sont le cerveau, les amygdales et les poumons permet un diagnostic définitif. Pour l'isolement et la détection du virus par les tests d'épreuve d'immunofluorescence indirecte, d'auto-immunité, d'immunohistochimie, d'hybridation *in situ* et par PCR, les ganglions trigéminés, les ganglions olfactifs et les amygdales sont les organes de prédilection (Helke *et al.*, 2005).

Ren et ses collaborateurs ont montré l'intérêt de l'utilisation de la *droplet digital PCR* (ddPCR) pour quantifier l'ADNv chez le porc de manière plus rapide ; cette technique étant 16 fois plus sensible que la PCR quantitative car elle sépare l'échantillon en milliers de fractions de façon à avoir une molécule par gouttelette avec sonde (Ren *et al.*, 2018).

Par immunohistochimie, il est possible de détecter les antigènes du virus dans divers organes : les nœuds lymphatiques, le parenchyme du foie, les glandes surrénales, les poumons, le cortex cérébral, les ganglions mésentériques, les ganglions trigéminés, la moelle épinière, le tronc

cérébral, l'estomac et le tube digestif, etc... (Figure 10). Les Ag sont détectés moins fréquemment au niveau de la muqueuse nasale et nasopharyngée (Sehl et Tiefke, 2020).

Figure 10 : Marquage par immunohistochimie des antigènes de PrV chez un chien dans le tronc cérébral (Institute of Veterinary Pathology, Leipzig University, Leipzig ; Sehl et Tiefke, 2020)



III. Situation épidémiologique

A. Monde

Du fait de ses conséquences économiques importantes pour l'industrie porcine, la maladie d'Aujeszky est une maladie à déclaration obligatoire faisant partie de la liste WAHIS (système mondial d'information sanitaire) de l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). Depuis le début des années 1980, la maladie d'Aujeszky est répandue sur tous les continents du fait des mouvements internationaux d'animaux et de produits animaux. Grâce aux mesures de contrôle et aux campagnes d'éradication mises en œuvre, la MA a disparu dans de nombreux pays qui sont devenus indemnes de la maladie dans les élevages de porcs domestiques : grande partie de l'Europe (Allemagne, Autriche, Chypre, Danemark, Finlande, France, Hongrie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède, Suisse) ainsi qu'au Canada, en Nouvelle-Zélande, au Japon et aux États-Unis (Sehl et Tiefke, 2020). En effet, depuis avril 2005, tous les états des États-Unis sont indemnes de la maladie (Pomeranz et al., 2005). Malgré cette acquisition du statut indemne, une circulation du PrV persiste au sein des populations de suidés sauvages dans le monde (Sehl et Tiefke, 2020).

La maladie est toujours présente de manière enzootique dans des zones denses en élevages porcins telles que dans le Sud-Est et l'Est de l'Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Asie (Sehl et Tiefke, 2020). Une enquête épidémiologique a montré une prévalence de 23,26 % du virus en 2014 dans les élevages porcins chinois, à l'échelle nationale (Liu et al., 2018a).

En raison du potentiel de réservoir de la maladie des populations de sangliers, ces derniers représentent un risque continu de réintroduction de la maladie dans les zones saines (Sehl et Tiefke,

2020), risque de plus en plus important du fait de la tendance à l'augmentation des populations de suidés sauvages à travers le monde. Au cours des 10 dernières années, une augmentation par quatre de la population de suidés sauvages a été observée au sein des 39 états des États-Unis (Sandfoss, 2010). Aux États-Unis, la séroprévalence du virus chez les sangliers est d'environ 19 %, avec des taux pouvant varier entre 0,5 à 61 % selon les régions (Müller *et al.*, 2011). En Europe, les séroprévalences dans la population des suidés sauvages sont très variables selon les pays (chiffres détaillés dans la partie suivante). Au contraire, au Japon et en Nouvelle-Zélande, des études réalisées entre 1993 et 1995 n'ont pu montrer la présence du *PrV* au sein des populations de suidés sauvages (Ishiguro et Nishimura, 2005 ; Denzin *et al.*, 2020).

À ce jour, aucune étude n'a présenté des données épidémiologiques globales par pays.

B. Europe

En 1941, la maladie d'Aujeszky a été décrite pour la première fois dans des élevages porcins en Allemagne, bien que présente depuis le début du 20^{ème} siècle dans les élevages porcins européens (Mettenleiter, 2020). Une augmentation du nombre de cas porcins a été observée après la deuxième guerre mondiale et ce particulièrement en Europe où les élevages intensifs de porcs ont commencé à se développer, puis dans les années 1970 avec la globalisation des échanges commerciaux (Mettenleiter *et al.*, 2019).

En réponse à cette augmentation rapide du nombre de cas, des campagnes de détection et d'abattage ont été initiées, au début des années 1980, dans de nombreux pays européens tels que l'Angleterre, la Suisse et le Danemark. Bien que coûteux, ces programmes ont permis l'élimination de la maladie dans les élevages porcins dans ces pays (Müller *et al.*, 2003). Dans d'autres pays, le contrôle de la maladie a été réalisé par des vaccinations massives qui ont permis une diminution de sa propagation. Ainsi, aujourd'hui, une grande partie de l'Europe est indemne de maladie d'Aujeszky dans le compartiment domestique (élevages porcins) (Mettenleiter, 2020). La décision 2008/185/CE fait état de la liste des pays de l'Union Européenne (UE) et de leur statut dans le compartiment domestique (Figure 11) (Commission européenne, 2008).

Figure 11 : États membres de l'Union Européenne considérés indemnes de maladie d'Aujeszky en élevage (en vert), ayant un plan d'éradication approuvé par la Commission (en orange) et autres États membres (en rouge) (Pol et Le Potier, 2011)



D'après les statistiques de chasse, les populations de suidés sauvages, et notamment de sangliers, sont de taille très variables et dispersées à travers l'Europe avec des zones plus denses en Allemagne, en France (notamment en Corse), en Croatie, Roumanie et Hongrie. Des études ont ainsi estimé, respectivement pour ces trois derniers pays, des populations de 18 200 suidés sauvages en 2003, 10 714 en 2005 et 93 952 en 2002 (Melis *et al*, 2006 ; Ruiz-Fons *et al*, 2008 ; Müller *et al*, 2011). Le sanglier est le deuxième ongulé le plus abondant en Europe et sa distribution diminue d'Ouest en Est du fait du climat plus froid et de la disponibilité moindre en ressources alimentaires (Melis *et al*, 2006).

Au cours des dernières années, des efforts de surveillance et de détection du *PrV* chez les sangliers ont été réalisés, et ont montré ainsi la distribution importante du virus au sein de la population des sangliers en Europe (Müller *et al.*, 2010). La séroprévalence semble ainsi varier entre 4 et 66 %, avec une circulation virale du génotype 1 majoritairement (Pacini *et al.*, 2020). Le Tableau 1 présente la séroprévalence obtenue sur des échantillons de suidés sauvages en Europe au cours des vingt dernières années.

Tableau 1 : Séroprévalence du PrV chez les suidés sauvages de différentes régions de pays européens (Müller *et al.*, 2011)

Pays	Années d'étude	Séroprévalence (en %)
Autriche	2010 – 2011	60,5
Allemagne	2004 – 2005	15,66
Belgique	2004 – 2005	22
Croatie	2000 – 2003	30,4
Espagne	2004 – 2005	45,95
Italie	2006	30,7
Pologne	1998 – 1999	19,45
Roumanie	2008	55,18
Suisse	2004 – 2005	2,83

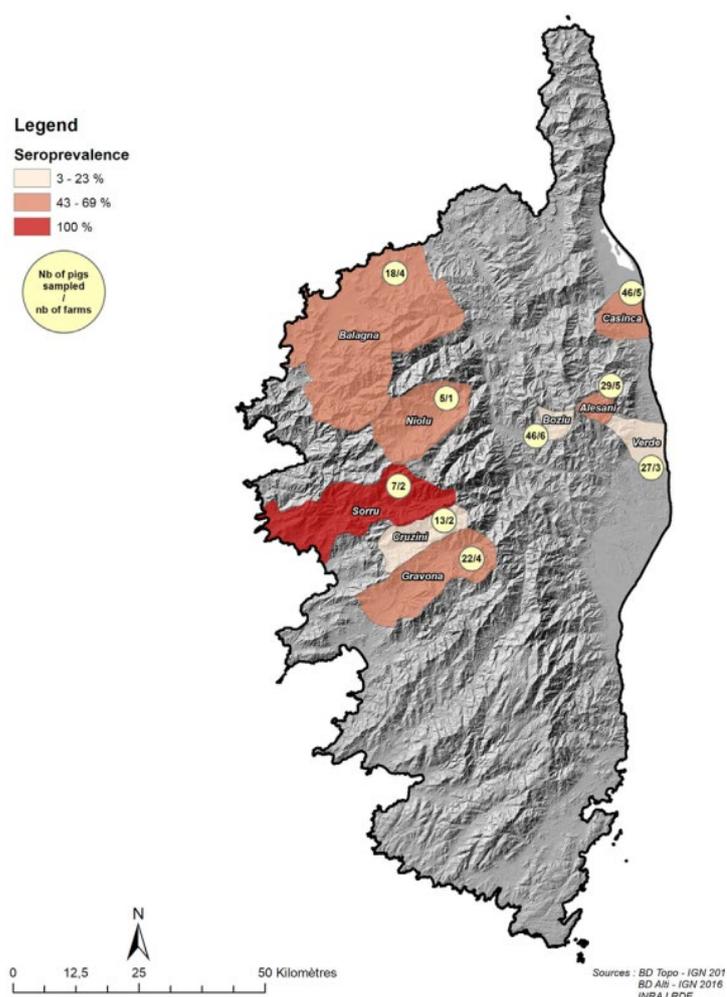
C. France

1. Élevages porcins

La maladie d'Aujeszky circule depuis des années en France, même si la date de sa première détection n'est pas connue avec précision. De 1990 à 2006, une campagne d'éradication a été mise en place en France, reposant sur l'abattage des cheptels infectés et la vaccination des porcs. Bien que le PrV continue de persister dans les élevages porcins en Corse, la France continentale est devenue indemne de la maladie depuis 2008 au sein du compartiment domestique (Deblanc *et al.*, 2019).

En effet, en Corse, la MA reste enzootique. Dans une étude menée en 2018 par Charrier et ses collaborateurs, la séroprévalence a été estimée à 41,7 % chez les porcs d'élevage en Corse, avec une prévalence plus élevée de 58,4 % pour les élevages en plein air (Figure 12). En effet, en Corse, les contacts avec des sangliers sont plus importants du fait de la forte prévalence d'élevage plein air sans mesure de biosécurité permettant de séparer les populations sauvages et domestiques, d'où une transmission facilitée du virus entre sangliers et porcs d'élevage. Sur 297 sangliers prélevés dans le cadre de cette même étude, la séroprévalence a été estimée à 45,1 % (Charrier *et al.*, 2018).

Figure 12 : Distribution et nombre de prélèvements porcins à l'abattoir et séroprévalence pour la maladie d'Aujeszky chez le porc à l'abattoir entre décembre 2014 et janvier 2015 (Charrier *et al.*, 2018)



En 2010, un foyer a été détecté le 3 septembre chez un éleveur engraisseur plein air dans le département des Pyrénées-Atlantiques (Mortureux, 2010). Celui-ci a été confirmé par un ELISA gB et gE sans signes cliniques. Par investigation épidémiologique, un éleveur naisseur ayant vendu les porcins à ce premier foyer a été identifié comme « cas index » et confirmé par sérologies positives. Par investigation dans un rayon de 5 km autour des foyers, un foyer est revenu positif après analyse, foyer qui s'est révélé être en lien épidémiologique avec le cas index. Le département des Landes a recouvré le statut « officiellement indemne » vis-à-vis de cette maladie le 16 novembre 2010 et celui des Pyrénées-Atlantiques le 3 décembre 2010 (Marcé *et al.*, 2011).

En 2011, quatre sur cinq élevages porcins confinés, positifs en ELISA gB, ont été placés sous APMS (Arrêté préfectoral de mise sous surveillance) mais les suspicions n'ont pas été confirmées (Marcé *et al.*, 2012).

En 2012, 13 sites d'élevages plein air et hors sol ont fait l'objet de suspicion sérologique et toutes les suspicions ont été infirmées. Par ailleurs, une suspicion forte en élevage de sangliers suite à la réalisation de la prophylaxie annuelle a conduit à l'abattage préventif dans un élevage (Marcé *et al.*, 2013).

En 2014, 10 élevages plein-air porcins ont été placés sous APMS puis levé. Deux élevages de sangliers ont fait l'objet d'une suspicion forte et ont été abattus préventivement (Marcé *et al.*, 2016).

En 2015, quatre sites d'élevage plein-air de suidés ont été placés sous APMS. Toutes les suspicions sérologiques ont ensuite été infirmées en seconde intention (Wendling *et al.*, 2018).

Ainsi, pour la France continentale et la Réunion, aucun foyer de maladie d'Aujeszky en élevages de porcs ou de sangliers n'a été identifié entre 2010 et 2016 (Wendling *et al.*, 2020). En tout entre 2011 et 2016, 54 élevages de suidés ont été placés sous APMS suite à des sérologies ELISA gB positives et l'APMS a été levé après obtention de nouvelles sérologies négatives (Wendling *et al.*, 2020).

En 2021, les sérologies pratiquées dans le cadre de la prophylaxie réglementaire annuelle sur les élevages de suidés ont permis de mettre en évidence 7 foyers de maladie d'Aujeszky dans des élevages de sangliers ou de porcs plein-air. Parmi ces 7 foyers, 5 concernaient des élevages de sangliers, dans les départements de l'Allier (2 foyers – en mars et décembre), de Corrèze (un foyer en septembre), de Nièvre (un foyer en novembre) et du Gers (un foyer en décembre), et 2 concernaient des élevages de porcs plein-air dans les départements des Hautes-Alpes (en avril) et des Alpes de Haute-Provence (en décembre) (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 2021).

Un foyer a été détecté en mars 2022 dans le Var au sein d'un élevage porcin plein air. Sept autres foyers français ont été détectés entre septembre 2021 et février 2022 au sein d'élevages de sangliers destinés à la chasse et au sein d'un élevage de deux porcs dans les régions de Nouvelle-Aquitaine, Bourgogne-Franche-Comté, Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) 2022).

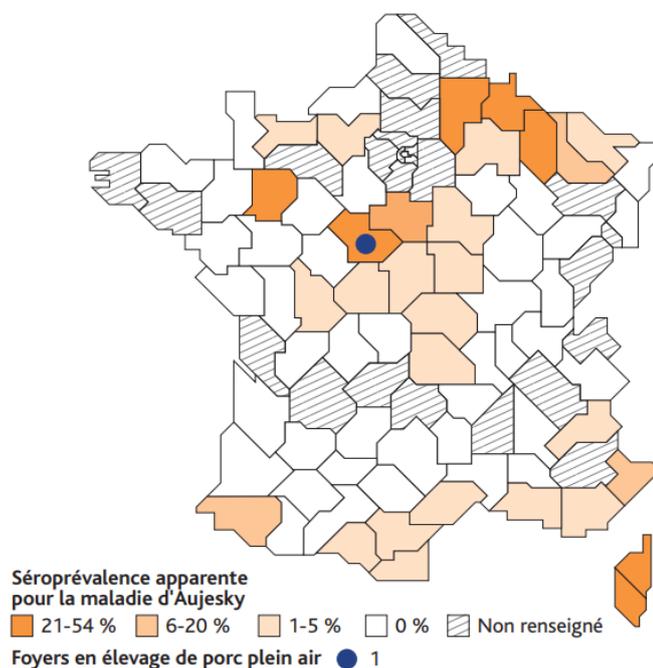
2. Sangliers

Depuis plus de vingt ans, en France et en Europe, une augmentation des densités de sangliers est observée. En 2003, la population de suidés sauvages en France était estimée à 475 000 individus (Müller *et al.*, 2011). De ce fait, le risque d'installation, de réintroduction et de pérennisation de la maladie d'Aujeszky est accru.

En France, la séroprévalence moyenne du *PrV* au sein des populations de sangliers sauvages a été estimée, dans une première enquête réalisée entre 2000 et 2004, à environ 6 % sur le continent et 53 % en Corse (Rossi *et al.*, 2008). Il a notamment été observé une circulation hétérogène du virus dans les populations de sangliers entre les départements, avec des séroprévalences estimées entre 0 et 18,4 % (Figure 13). Par exemple, entre 2009-2010, dans les Pyrénées-Atlantiques, la séroprévalence estimée s'élevait à 5,2 % (Payne *et al.*, 2015). Dans les régions les plus denses en sangliers, notamment au Nord-Est de la France et en Corse, la séroprévalence peut atteindre les 20 à 50 % (Deblanc *et al.*, 2019). En effet, de même que pour les autres pays de l'Union Européenne, la circulation virale est inégale selon les départements et semble être liée à la densité des sangliers, jouant le rôle de réservoir pour cette maladie (Pol et Le Potier, 2011).

Entre 2019 et 2022, une étude de Laidoudi *et al.* a permis d'estimer une séroprévalence moyenne de 30,3 % chez les sangliers du Sud-Est de la France avec des valeurs allant de 22,2 à 76,9 % selon les zones d'étude réparties dans les Bouches-du-Rhône, le Var et la Haute-Corse (Laidoudi *et al.*, 2022).

Figure 13 : Séroprévalence apparente de la maladie d'Aujeszky chez les sangliers sauvages en France entre 2009 et 2010 (Payne *et al.*, 2015)



3. Chiens

Une étude menée en 2018 par Deblanc et ses collaborateurs a permis d'isoler les virus chez des chiens de chasse infectés par *PrV* en France (Deblanc *et al.*, 2019). Après analyse génomique des séquences du gène codant pour gC, il a été montré que 94,5 % des virus appartenaient au génotype I, dont 25,5 % des souches classés dans le clade A et 69 % dans le clade B. Les souches du génotype I – clade B étaient très similaires entre elles alors que les souches du clade A étaient plus variées, amenant à une séparation des souches en cinq génogroupes de 1 à 5 (Annexe 4). Les souches appartenant au groupe I-A étaient distribuées par génogroupe. Les souches du groupe 1 sont habituellement retrouvées dans le Sud-Ouest de la France ; celles du groupe 2 dans le nord-est dans deux départements proches de la Belgique, de l'Allemagne et du Luxembourg, celles du groupe 3 dans le Sud-Est sauf une dans le centre. Les souches du groupe 4 sont retrouvées dans le Sud-Est près de l'Italie et en Corse alors que les souches du groupe 5 sont localisées seulement en Corse (Deblanc *et al.*, 2019).

Au contraire, les souches du génotype I-B sont concentrées dans le centre et l'Est de la moitié Nord de la France sauf pour deux souches situées dans la moitié Sud du pays. Deux des trois génotypes II étaient localisés en Corse et le troisième dans les Ardennes.

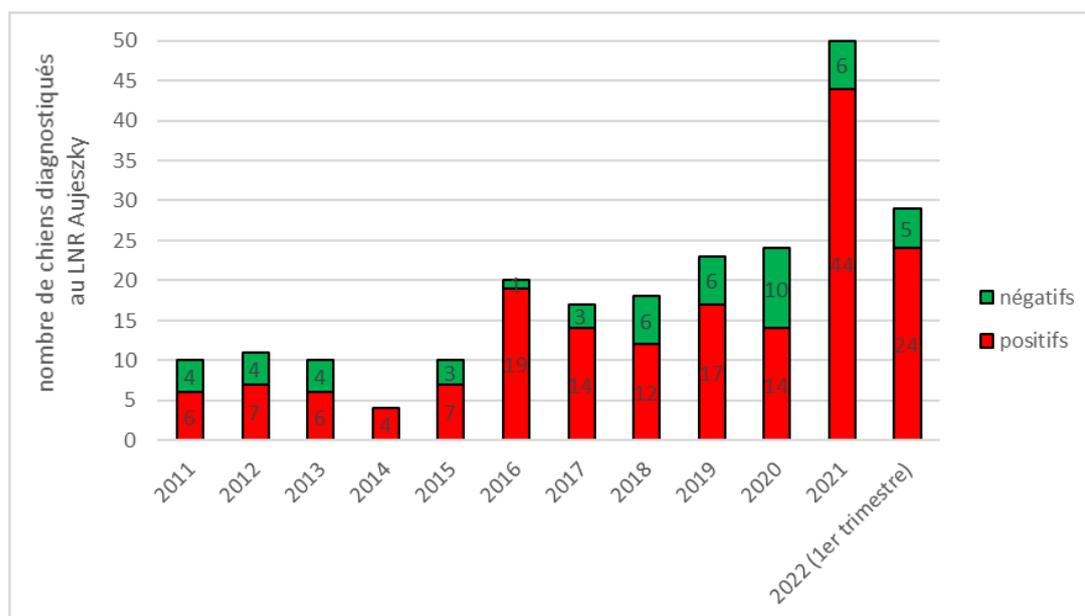
Cette étude a révélé pour la première fois la circulation de souches du génotype II en France, probablement introduites par importations de porcs vivants venus d'Asie où est classiquement observé ce génotype (Deblanc *et al.*, 2019).

Depuis 2016, une hausse du nombre de chiens infectés par le *PrV* est observée, faisant la plupart du temps suite à des contacts avec des sangliers (augmentation concomitante avec les périodes de chasse aux sangliers) (Figure 14) (ANSES, 2021). Cependant, le nombre de chiens infectés est certainement très largement sous-estimé du fait de l'absence de mise en analyse systématique de prélèvements suite à des constatations de mortalité sur des chiens (souvent liée à une absence de suspicion de MA, voire à une absence de déclaration auprès des services vétérinaires) (ANSES, 2021).

Le LNR a observé en 2021 une hausse du nombre de prélèvements de chiens reçus pour diagnostic virologique du *PrV*. Ainsi, 50 chiens ont fait l'objet de suspicion clinique et d'une demande d'analyse (contre moins de 30 habituellement les autres années) (Figure 14). Du génome viral du *PrV* a été détecté chez 44 chiens, provenant des départements de l'Aisne, de l'Allier, des Alpes de Haute-Provence, des Hautes-Alpes (deux cas), des Ardennes (cinq cas), de l'Aube (sept cas), Côte-d'Or (deux cas), Dordogne, Gers (trois cas), Landes (trois cas), Lot-et-Garonne, Marne (trois cas), Haute-Marne (trois cas), Meuse (trois cas), Oise (trois cas), Pyrénées-Atlantiques (trois cas), Tarn et Tarn-et-Garonne (ANSES, 2021).

En 2022, trois foyers ont été recensés avec deux chiens dans l'Oise, plusieurs chiens dans la Haute-Marne et trois chiens dans l'Eure (INRAE, 2022).

Figure 14 : Nombre total de chiens dont les prélèvements ont été reçus pour recherche du *PrV* au LNR, entre 2011 et le 1er trimestre 2022 (INRAE 2022)



D. Focus sur le département de l'Aube

Au sein du département de l'Aube, des cas de mortalité et de maladie d'Aujeszky sur des chiens de chasse ont été rapportés par les chasseurs. Deux chiens ont été testés séropositifs par PCR en 2019, et sept chiens en 2021, dont trois appartenant au même propriétaire (Communication personnelle, Céline Deblanc). Ce nombre est toutefois certainement sous-estimé pour les mêmes raisons que celles évoquées dans la partie précédente.

IV. Modalités et enjeux de la lutte contre la maladie d'Aujeszky

A. Mesures de prévention, surveillance et contrôle de la maladie d'Aujeszky en France

Les stratégies d'éradication de la maladie d'Aujeszky d'un troupeau comprennent le dépistage et l'élimination des individus infectés, la ségrégation des populations et le dépeuplement (dans ce cas, l'ensemble des animaux d'un élevage reconnu foyer sont éliminés, qu'ils soient eux-mêmes infectés ou non, et remplacés par des animaux indemnes) (*The Center for Food Security & Public Health, 2017*).

En France, la maladie d'Aujeszky est catégorisée C (maladie soumise à contrôle volontaire des États membres avec éradication volontaire), D (maladie pour laquelle des restrictions aux mouvements entre États membres s'appliquent) et E (maladie soumise à surveillance) par la Commission Européenne et figure dans la liste des maladies à notifier à l'OIE (Commission européenne, 2018a).

1. Prévention

Les mesures préventives comprennent l'isolement (quarantaine) et la réalisation de tests de dépistage sur les animaux nouvellement introduits, avant leur entrée dans le cheptel (*The Center for Food Security & Public Health, 2017*). Une introduction exclusive de porcs provenant d'élevages indemnes et régulièrement contrôlés par dépistage sérologique est privilégiée (DGAL, 2016).

Par ailleurs, des vaccins atténués, inactivés et modifiés génétiquement sont disponibles pour les porcs. La vaccination dans les élevages porcins permet de réduire l'apparition de signes cliniques graves chez les porcs et de diminuer la mortalité, mais ne permet nullement d'éradiquer la maladie et d'éliminer le virus chez un animal infecté. Cependant, les animaux vaccinés excrètent en moindre quantité le virus et l'invasion des organes est également limitée (Helke *et al.*, 2015). Dans les pays en voie d'éradication du PrV dans les élevages de suidés, la vaccination systématique des animaux avec des vaccins marqueurs est généralement associée avec le dépistage concomitant dans les

élevages par la méthode ELISA révélant spécifiquement les anticorps dirigés contre la protéine gE (Pol et Le Potier, 2011). Ainsi, ces vaccins modifiés génétiquement permettent de différencier les animaux vaccinés (gE-) des animaux infectés (gE+) par le *PrV* (Helke *et al.*, 2015).

En France et dans les autres pays indemnes de l'UE, la vaccination est interdite en élevage domestique et dans le compartiment sauvage depuis 2006. Par dérogation du Ministère de l'Agriculture, dans des conditions épidémiologiques particulières, la vaccination peut être autorisée dans un site d'élevage porcin suspect d'être infecté, infecté ou susceptible d'être infecté (JORF, 2009 ; DGAL, 2016), mais cette dérogation n'est presque jamais appliquée en France actuellement.

Dans le contexte de la Corse, Charrier et ses collaborateurs ont prouvé que limiter les sorties dans les pâtures des truies lors de leur œstrus permettait de diminuer la séroprévalence de *PrV* en élevage, suggérant l'importance de contrôler l'accouplement chez ces truies qui peuvent être en contact avec des sangliers (Charrier *et al.*, 2018).

2. Biosécurité

Les mesures de biosécurité consistent à prévenir l'entrée du virus dans l'élevage par les véhicules passifs contaminés, les personnes et les animaux errants. Il est à noter que le dépistage à l'introduction de nouveaux suidés dans l'élevage, évoqué précédemment, constitue également une mesure de biosécurité.

De plus, les élevages doivent être protégés du contact avec les suidés sauvages (*The Center for Food Security & Public Health*, 2017). Charrier a démontré qu'il y avait un risque augmenté pour les élevages en plein air comparé aux élevages en bâtiment (Charrier *et al.*, 2018). Cette prévention des contacts directs comprend notamment un système de clôture à double rangée : le dispositif doit être constitué d'une double clôture avec grillage de 1,60 m de haut enterré sur 0,5 m de profondeur et entouré d'une clôture électrique empêchant les sangliers de fouir et de pénétrer dans l'élevage en soulevant la clôture. La mise en place de ce type de clôtures, conformes à la circulaire DPEI/SDSEPA/C2005-4073 du 20 décembre 2005, a été rendue obligatoire pour la maladie d'Aujeszky (JORF, 2009 ; DGAL, 2016). Il est précisé que tout élevage de suidés plein air doit détenir ses animaux dans des parcs disposant de clôtures étanches (DGAL, 2019).

Ketusing a démontré l'intérêt de la stratégie de dépeuplement associée aux restrictions de mouvements (dans les zones de trois, huit et 16 km) autour de foyers infectés, ainsi que l'utilité de vacciner dans un rayon de 16 km autour des foyers infectés. En effet, par la mise en place de zones de restriction de mouvements (ZRM) de trois et huit km, la durée d'une épizootie durait, d'après cette étude, un jour de moins et les nombres d'élevages détectés et abattus diminuaient de 1 % et 3 % respectivement. En ajoutant une campagne de vaccination dans les huit et 16 km autour du foyer, la durée de l'épizootie diminuait de 16 jours pour les deux zones, et le nombre de foyers infectés était quant à lui diminué de 3 % et 4 % respectivement (Ketusing *et al.*, 2012). Par ailleurs, Bosman a prouvé que la mise en place de ZRM permettait d'augmenter le nombre de porcelets vivants de 45 à 75 % par semaine lors d'épizootie (Bosman *et al.*, 2013).

3. Surveillance

L'objectif de la surveillance de la maladie d'Aujeszky dans les élevages de suidés est de s'assurer du statut de pays officiellement indemne de maladie d'Aujeszky, et de détecter précocement toute réapparition d'une circulation virale chez les suidés domestiques. Une surveillance est ainsi assurée pour les suidés d'élevage sur l'ensemble de la France métropolitaine (Marcé *et al.*, 2013 ; JORF, 2009).

Cette surveillance repose sur une surveillance événementielle et une surveillance programmée (JORF, 2009). L'arrêté concerne tous les départements de France continentale ainsi que la Réunion, à l'exception de la Corse du Sud, la Haute Corse, la Guadeloupe, la Martinique, la Guyane, Saint Pierre et Miquelon, ainsi que Mayotte (DGAL, 2016).

La surveillance sérologique reste nécessaire dans les élevages à fort risque d'introduction ou de diffusion du virus. Elle est ainsi maintenue dans les élevages plein air et les élevages de sélection - multiplication. Dans les autres élevages, la surveillance sérologique n'est plus obligatoire. Les porcins en provenance de zones non indemnes doivent, quant à eux, être conformes aux exigences européennes qui fixent les garanties sanitaires additionnelles à respecter dans le cas d'échanges entre zones de statuts sanitaires différents (Commission européenne, 2008 ; DGAL, 2016).

Un site d'élevage est considéré indemne lorsqu'il respecte les conditions suivantes (JORF, 2009) :

- Tous les animaux d'espèces réceptives hébergés sur le site sont exempts de manifestations cliniques de maladie d'Aujeszky ;
- La surveillance sérologique est réalisée conformément aux articles 9, 10 et 11 de l'arrêté du 28 janvier 2009 et ses résultats sont favorables ;
- Les porcins introduits proviennent d'un site d'élevage indemne de maladie d'Aujeszky ou disposent des garanties requises par la décision 2008/185/CE ;
- Les semences introduites proviennent d'un centre de collecte agréé conformément à l'arrêté du 7 novembre 2000, ou proviennent d'un centre de collecte agréé conformément à la directive 90/429/CEE ne détenant que des verrats non vaccinés contre la maladie d'Aujeszky.

i. Surveillance événementielle

Deux niveaux de suspicion sont définis sur la base de critères cliniques (Marcé *et al.*, 2013 ; DGAL, 2016) :

- une suspicion clinique « forte » correspondant à un diagnostic d'inclusion :
 - dans un élevage naisseur : pertes néonatales accompagnées de signes nerveux sur 20 % des porcelets sur une bande, avec éventuellement anorexie des truies et avortements (ou fœtus momifiés) ;

- dans un élevage engraisseur : syndrome grippal non explosif, persistant dans le temps de façon insidieuse, et observation de troubles nerveux ;
- quel que soit le type d'élevage porcin :
 - toute situation au contexte épidémiologique défavorable,
 - tableau clinique correspondant à une suspicion « faible » avec un ou plusieurs résultats individuels de laboratoire positifs,
 - mortalité d'autres espèces que des porcins, « culs de sac » du virus de la maladie d'Aujeszky précédée de signes nerveux et ce, même en l'absence de signes cliniques sur les porcins situés sur le même site (DGAL, 2013a)
- une suspicion clinique « faible », correspondant à un diagnostic d'exclusion :
 - dans un élevage engraisseur : syndrome grippal non rattachable de manière certaine à un épisode d'influenza ;
 - dans un élevage naisseur : anorexie des truies et avortements quel que soit le stade de gestation, sur 5 % des truies avec un minimum de 4 truies sur une période inférieure à 15 jours.

En tant que maladie classée CDE par la loi santé animale (LSA), il est obligatoire de déclarer toute suspicion, faible ou forte, à la DDETSPP (Commission européenne, 2018a ; Commission européenne, 2018b). Ensuite, des prélèvements en vue d'un dépistage sérologique et virologique sont réalisés et pris en charge par l'État (DGAL, 2013a ; JORF, 2009).

ii. Surveillance programmée

Il s'agit d'une surveillance sérologique programmée ne portant que sur les élevages les plus à risque, soit d'introduction pour les élevages plein air, soit de diffusion pour les élevages de sélection-multiplication (DGAL, 2016) :

- Pour tous les élevages plein air, y compris les élevages engraisseurs, une surveillance annuelle doit être réalisée, reposant sur la réalisation de 15 prélèvements sur des reproducteurs, et/ou 20 prélèvements sur des porcs charcutiers pour analyse sérologique ;
- En élevages de sélection-multiplication, la surveillance est trimestrielle avec 15 prélèvements par trimestre pour analyse sérologique.

Les élevages ayant leur qualification « officiellement indemne d'Aujeszky » suspendue ou retirée doivent se soumettre à une procédure de requalification. L'obtention de la qualification « indemne de maladie d'Aujeszky » nécessite la réalisation de deux séries de contrôles sérologiques ayant fourni des résultats négatifs, réalisées à deux mois d'intervalle, sur au moins quinze reproducteurs et trente porcs charcutiers (JORF, 2009 ; DGAL, 2016 ; Marcé *et al.*, 2013).

La surveillance sérologique annuelle dans les élevages de plein air, et notamment les naisseurs, permet normalement de pallier aux limites de la surveillance événementielle (Marcé *et al.*, 2010).

Cependant, en 2016, une surveillance a été réalisée sur 357 élevages de sélection-multiplication parmi les 425 élevages recensés via la déclaration d'activité (soit 84,0 % des élevages répertoriés). Pour les élevages en plein air à l'étage de production (naisseur, naisseur-engraisseur, post-sevreur

et engraisseur), 1 811 élevages ont fait l'objet d'une surveillance sur un total de 2 617 élevages plein-air (taux de réalisation de 69,2 %) (Wendling *et al.*,2020).

4. Mesures de lutte en cas de détection

Pour la France, lors de suspicion clinique, la réglementation prévoit la réalisation de prélèvements pour analyses sérologiques et virologiques (PCR) en vue d'une confirmation (JORF, 2009).

i. En cas de suspicion de maladie d'Aujeszky

Tout animal d'une espèce réceptive est considéré comme suspect de maladie d'Aujeszky dans les cas suivants :

- Quelle que soit l'espèce réceptive, après constatation de signes cliniques évocateurs de la maladie d'Aujeszky qui ne peuvent être attribués avec certitude à aucune autre maladie ;
- Pour les porcins, après dépistage sérologique présentant un résultat non négatif dans un laboratoire agréé. Un site d'élevage porcine est considéré suspect d'être infecté par la maladie d'Aujeszky lorsqu'au moins un porcine suspect de maladie d'Aujeszky y est détenu ou en provient.

Un APMS (Arrêté préfectoral de mise sous surveillance) est mis en place en cas de :

- suspicion clinique forte,
- suspicion clinique faible associée à des premiers résultats de laboratoire positifs en sérologie ou virologie,
- suspicion clinique faible associée à des résultats d'enquête épidémiologique défavorables.

Cet APMS consiste en l'application des mesures suivantes :

- La visite, le recensement et l'examen clinique de tous les animaux d'espèces réceptives de l'exploitation ;
- L'isolement des animaux d'espèces réceptives et la séquestration des porcins présentant des signes cliniques ;
- L'interdiction de sortie de l'exploitation des porcins, sauf à destination directe d'un établissement d'équarrissage ou d'un abattoir sous couvert d'un laissez-passer, sur autorisation du directeur départemental des services vétérinaires ;
- L'interdiction d'introduction dans l'exploitation de tout animal d'une espèce réceptive à la maladie d'Aujeszky ;
- La mise en œuvre d'une enquête épidémiologique ;
- La réalisation de prélèvements nécessaires au diagnostic selon les conditions fixées par instruction du ministre chargé de l'agriculture ;
- L'utilisation de mesures et de moyens de désinfection appropriés et efficaces lors des entrées et sorties des personnes ou des véhicules, des bâtiments ou locaux hébergeant des porcins ;

- L'interdiction de sortie de l'exploitation des semences, ovules ou embryons de porcins détenus sur l'exploitation.

Lorsqu'un animal autre que porcine est suspect d'être infecté par la maladie d'Aujeszky, le directeur départemental des services vétérinaires diligente une enquête épidémiologique et fait procéder à la réalisation de prélèvements nécessaires au diagnostic de confirmation. Il peut à cet effet prescrire l'euthanasie de l'animal suspect à des fins de prélèvements et d'analyse (JORF, 2009).

Dans le cas où seuls un ou deux prélèvements se révèlent positifs ou douteux, l'APMS peut être « allégé » et des mouvements à destination d'un abattoir ou d'un élevage « cul-de-sac » autorisés, sous réserve que la visite d'élevage faisant l'objet d'une suspicion sérologique ait été favorable sur le plan clinique et épidémiologique, que l'élevage de destination ou l'abattoir ait donné son accord écrit sur l'introduction d'animaux en provenance de l'exploitation faisant l'objet d'une suspicion sérologique et que l'élevage de destination soit lui-même placé sous APMS (Marcé et al., 2012 ; JORF, 2009).

Lorsque la suspicion d'infection est infirmée, l'APMS est levé, et le site d'élevage recouvre sa qualification « indemne de maladie d'Aujeszky » (JORF, 2009).

ii. En cas de confirmation de maladie d'Aujeszky

Un animal est considéré infecté par la maladie d'Aujeszky lorsque, même en l'absence de signes cliniques évocateurs du *PrV*, les résultats des analyses sérologiques ou virologiques réalisées par un laboratoire agréé confirment l'infection. Un site d'élevage porcine est considéré infecté par le *PrV* lorsqu'un porcine infecté par le *PrV* y est détenu ou en provient (JORF, 2009).

Les séries d'analyse consistent généralement en deux séries de prélèvements, effectuées à au moins quinze jours d'intervalle ; chacune de ces séries comprenant deux analyses sérologiques réalisées à l'aide de deux méthodes d'analyse différentes (gB et gE), ces deux méthodes permettant d'écartier de potentiels faux positifs ou faux négatifs (Marcé et al., 2012).

Lors de confirmation d'un foyer, l'exploitation est placée sous arrêté préfectoral de déclaration d'infection (APDI) et les mesures d'assainissement suivantes sont appliquées (JORF, 2009) :

- La visite, le recensement et l'examen clinique de tous les animaux d'espèces réceptives de l'exploitation ;
- L'isolement des animaux d'espèces réceptives et la séquestration des porcins présentant des signes cliniques ;
- L'interdiction de sortie de l'exploitation des porcins, sauf à destination directe d'un établissement d'équarrissage ou d'un abattoir sous couvert d'un laissez-passer, sur autorisation du directeur départemental des services vétérinaires ;
- L'interdiction d'introduction dans l'exploitation de tout animal d'une espèce réceptive à la maladie d'Aujeszky ;

- L'utilisation de mesures et de moyens de désinfection appropriés et efficaces lors des entrées et sorties des personnes ou des véhicules, des bâtiments ou locaux hébergeant des porcins ;
- L'abattage dans les meilleurs délais de tous les porcins détenus dans l'exploitation. La tête et les viscères thoraciques et abdominaux devront faire l'objet d'une saisie par les services vétérinaires d'inspection ;
- La destruction du sperme, des ovules ou des embryons de porcins détenus dans l'exploitation, sauf s'il s'agit de sperme ou d'embryons qui ont été congelés à une date permettant d'exclure le risque de contamination par le virus de la maladie d'Aujeszky ;
- L'interdiction d'épandage de fumier et d'effluents issus de l'exploitation ;
- La mise en œuvre d'une enquête épidémiologique visant à déterminer la source et les conditions dans lesquelles l'infection par la maladie d'Aujeszky s'est propagée à l'élevage, et à identifier les sites d'élevage susceptibles d'avoir été infectés ;
- Une fois l'abattage réalisé conformément au point 6 du présent article, le nettoyage et la désinfection des bâtiments d'hébergement des animaux ainsi que des véhicules ayant été utilisés pour le transport des porcins et tout le matériel susceptible d'être contaminé par le virus de la maladie d'Aujeszky.

Lors d'APDI, le directeur départemental des services vétérinaires recense les sites d'élevage porcin situés dans un rayon de cinq kilomètres autour du site d'élevage reconnu infecté ainsi que tout autre site porcin en lien épidémiologique avec le site d'élevage porcin reconnu infecté. Ces élevages sont ensuite sujets à une enquête et sont placés sous APMS (JORF, 2009).

Lorsqu'un animal autre que porcin est reconnu infecté par la maladie d'Aujeszky, le directeur départemental des services vétérinaires diligente une enquête épidémiologique visant à rechercher l'origine de la contamination (JORF, 2009).

5. Mesures chez le chien

De manière générale, « un animal d'une espèce réceptive est considéré comme suspect de maladie d'Aujeszky [...] après constatation de signes cliniques évocateurs de la maladie d'Aujeszky qui ne peuvent être attribués avec certitude à aucune autre maladie » (JORF, 2009). Cependant la rage est la seconde hypothèse principale lors d'apparition des signes cliniques caractéristiques de la MA chez le chien (troubles nerveux, de ptyalisme, de paralysie pré-agonique). La rage étant classée maladie B-D-E chez les carnivores, son statut devance celui de la MA, classée C-D-E chez les Suidés (Commission européenne, 2018a).

Ainsi lors de suspicion de maladie d'Aujeszky chez un chien, l'animal est « suspect de rage » et placé sous surveillance afin d'infirmer ou confirmer le diagnostic de rage. En cas de décès, des prélèvements nécessaires sont envoyés pour analyses, en premier lieu pour la rage puis la MA (JORF, 1997). Par ailleurs, il est stipulé que « le directeur départemental des services vétérinaires diligente une enquête épidémiologique et fait procéder à la réalisation de prélèvements nécessaires au diagnostic de confirmation. Il peut à cet effet prescrire l'euthanasie de l'animal suspect à des fins de prélèvements et d'analyse. » (JORF, 2009).

B. Enjeux et conséquences de la lutte contre la maladie d'Aujeszky

1. Mortalité chez les chiens de chasse

Comme vu précédemment, chez un chien infecté par le virus de la pseudorabie suite à un contact avec un sanglier, la mort survient systématiquement en quelques jours (souvent 48h maximum). En 2021 en France, 44 chiens testés positifs par le LNR sont morts de la MA (INRAE, 2022). Ces chiffres sont certainement sous-estimés du fait d'un manque de suspicion de la maladie.

2. Conséquences économiques pour les élevages porcins

La maladie d'Aujeszky impacte à différentes échelles les élevages porcins. Une étude coréenne a montré que, de la mise-bas au sevrage du porcelet, l'infection par le *PrV* diminue le nombre de porcelets vivants par portée et augmente le taux de mortalité des porcelets avant sevrage (Lee *et al.*, 2006). En effet, il est estimé, pour un élevage reproducteur infecté de 1 000 porcs, une diminution d'environ 2,5 porcelets nés/portée (Lee *et al.*, 2006). De plus, l'infection par le *PrV* diminue la croissance des porcs et augmente le temps nécessaire pour qu'un porc puisse atteindre un poids donné, d'où l'augmentation de la quantité de nourriture nécessaire à sa croissance. Lors de l'engraissement (période à partir du moment où l'animal pèse environ 20kg, jusqu'à son l'abattage), le taux de mortalité est augmenté de 2 % en moyenne pour un élevage reproducteur infecté de 1 000 porcs (Lee *et al.*, 2006). Une autre étude coréenne a montré l'impact économique que représente la mort d'un porc infecté en élevage (Pak *et al.*, 2009). Le coût de la mort d'une truie était estimé à environ à 90 euros, 35 euros pour un porc en croissance et 95 euros pour un porc en engraissement (Pak *et al.*, 2009). En France, l'importance économique de la maladie est liée aux pertes en élevage (mortalité de porcelets, avortements, retards de croissance, et aux restrictions portant sur les échanges d'animaux. Il est possible d'estimer de manière approximative les pertes par élevage en se fondant sur le coût minimal de 150 € par truie productive en élevage naisseur et de 9 € par porc à l'engrais, sans prendre en compte de possibles indemnités (Ecoles nationales vétérinaires françaises, 2022).

En outre, une étude chinoise menée par Liu a montré que pour des élevages de grande taille (plus de 15 000 porcs), les mesures strictes de lutte contre le *PrV* (vaccination, quarantaine, surveillance, abattage des animaux positifs) permettraient aux élevages de gagner par an environ 1 million d'euros comparé à d'autres élevages similaires mais n'ayant pas appliqué ces mesures de lutte (Liu *et al.*, 2018b).

La gestion de la maladie d'Aujeszky est d'autant plus importante qu'elle impacte les délais de recouvrement du statut indemne, sachant que « la levée de l'arrêté préfectoral portant déclaration d'infection et le repeuplement ne peuvent intervenir qu'au plus tôt 21 jours après achèvement des opérations de nettoyage et désinfection, effectuées sous contrôle du directeur départemental des services vétérinaires » (JORF, 2009). Pour l'épisode survenu en 2010 en France, les répercussions ont été estimées à 300 000 euros pour l'État et 220 000 euros pour la filière, en tenant compte des répercussions économiques directes et indirectes pour les éleveurs des deux départements touchés, les départements ayant perdu leur statut sanitaire international (abattage total dans les foyers, limitation des mouvements) (Marcé *et al.*, 2010). Ces montants sont élevés, bien que la

situation sanitaire ait été résolue rapidement et que certains mouvements de porcins aient été autorisés (Marcé *et al.*, 2010).

En 2016, l'État a dépensé 25 790 € pour la surveillance et la lutte contre la maladie d'Aujeszky. Les frais de laboratoire s'élevaient à 10 690 € dans le cadre de la surveillance programmée et à 420 € dans le cadre de la police sanitaire. Les frais vétérinaires s'élevaient à 14 120 € dans le cadre de la surveillance programmée et à 560 € dans le cadre de la police sanitaire (Wendling *et al.*, 2020).

V. La vaccination contre le virus de la maladie d'Aujeszky

A. Vaccins existants et utilisés chez les Suidés

1. Généralités

i. Historique

Au cours de la seconde moitié du 20^e siècle, du fait de l'essor de l'élevage intensif, les épisodes de maladie d'Aujeszky en élevage porcin sont devenus plus fréquents et d'une ampleur plus sévère (Delva *et al.*, 2020). Divers moyens de contrôle ont été mis en place par les États Membres de l'UE, mais c'est grâce aux programmes de vaccination obligatoire des porcs d'élevages, associés aux mesures d'abattages sanitaires, que la maladie d'Aujeszky a pu être maîtrisée, et que des pays comme les États-Unis, le Mexique, le Canada ainsi que de nombreux pays européens ont pu acquérir le statut indemne de cette maladie (Figure 11) (Freuling *et al.*, 2017 ; Müller *et al.*, 2011). Les pays ayant obtenu un statut indemne ont de manière générale par la suite interdit la vaccination, tels que la France, l'Allemagne, *etc* (Delva *et al.*, 2020). En effet, en France continentale, la vaccination chez le porc est interdite en élevage depuis 2006 (DGAL, 2013a).

Ainsi, au début des années 1980, de nouvelles stratégies de contrôle ont été permises par l'utilisation de vaccins inactivés ou atténués contre le PrV (Mettenleiter, 2020). En 1986, le premier vaccin vivant recombiné a été commercialisé aux États-Unis. Ce dernier présentait une délétion du gène (*PRV UL23*) codant pour la thymidine kinase (TK), protéine connue pour sa virulence et son rôle dans la réplication virale au sein des tissus non mitotiques comme les neurones (Pomeranz *et al.*, 2005 ; Mettenleiter, 2020). Un des premiers vaccins vivants atténués à être utilisé fut le vaccin issu de la souche Bartha K61, qui reste aujourd'hui encore une référence dans l'éradication de la maladie d'Aujeszky (Delva *et al.*, 2020). Le génome de ce vaccin comprend d'importantes délétions au sein de sa partie courte, dont le gène codant pour la glycoprotéine gE (Mettenleiter, 2020). Ce vaccin a ainsi permis, grâce à l'utilisation post-vaccination de tests sérologiques ELISA, la différenciation entre des individus vaccinés non infectés (positif au virus et gE négatif) et des individus infectés (positif au virus et gE positif). Ce concept de vaccin « marqueur », dénommé stratégie DIVA pour *Differentiated Infected and Vaccinated Animals*, a ainsi permis d'atteindre le statut indemne de la maladie en élevage domestique dans de nombreux pays du monde (Freuling *et al.*, 2017). Ces vaccins marqueurs contre le PrV sont les premiers vaccins modifiés génétiquement utilisés à grande échelle en Europe (Mettenleiter, 2020).

Seuls les gènes gB, gD, gH, gL et gK ont été confirmés comme essentiels pour le PrV, comparés à d'autres gènes considérés comme non essentiels notamment dans la propagation neurologique du virus ainsi que dans la fusion de l'enveloppe virale à la membrane plasmique de la cellule cible (Pomeranz *et al.*, 2005). La délétion de ces gènes ou l'insertion d'autres gènes a permis le développement de vaccins contre le PrV (Hong *et al.*, 2007). Ainsi, de nombreux vaccins recombinants ont pu être développés au cours des dernières décennies, tels que le vaccin Bartha K61 avec délétion du gène codant gE, le vaccin SA215 avec délétion des gènes codant gE/gI/TK, le vaccin HB98 avec délétion des gènes codant gG/TK, le vaccin TJ avec délétion des gènes codant gE/gI/TK, le vaccin HN1201 avec délétion des gènes codant gE/ gI/TK, et le vaccin inactivé ZJ01 avec délétion des gènes codant gE/gI (Lin *et al.*, 2019).

La majorité des vaccins contre le PrV utilisés de nos jours (hors pays indemnes où la vaccination est interdite en élevage de suidés) sont des vaccins vivants atténués (Pomeranz *et al.*, 2005).

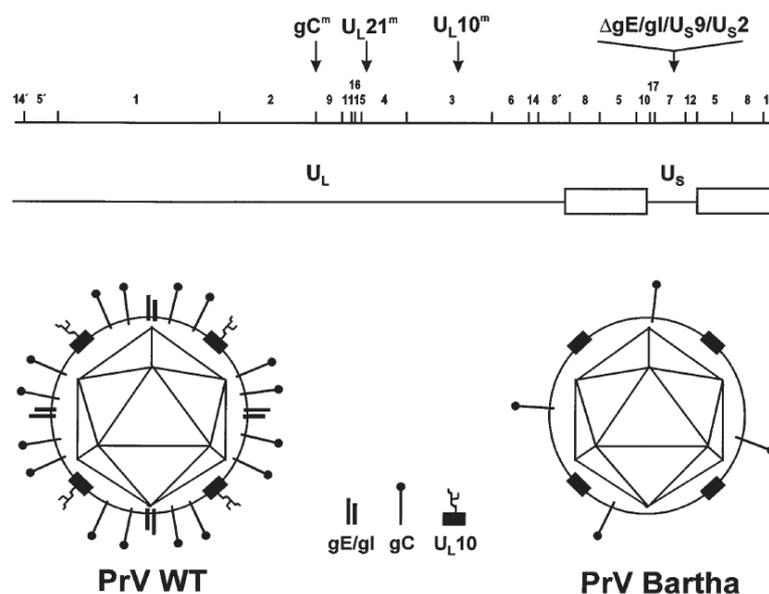
Les mécanismes généraux de protection vaccinale ainsi que la liste exhaustive des vaccins existants contre le PrV ne seront pas détaillés dans cette étude.

- ii. *Les différents types de vaccins contre le virus de la maladie d'Aujeszky*
 - Vaccins vivants atténués/recombinés

Les vaccins vivants contre le PrV peuvent être atténués par différentes techniques : par passages *in vitro*, par sélection, par résistance ou par thermosensibilité. Ils sont utilisés depuis des décennies (Mettenleiter, 2000).

Le premier vaccin vivant atténué contre le PrV a été élaboré par Bartha en 1961, après de nombreuses cultures au sein de cellules embryonnaires de poules ou de cellules de reins de porcs, et fut nommé Bartha K61 (Freuling *et al.*, 2017). Cette souche présente une délétion importante au sein de la région U_S du génome du virus qui comprend les gènes codant gI, gE et Us9, ainsi qu'une partie des gènes codant Us2 (Figure 15) (Mettenleiter, 2000 ; Dong *et al.*, 2014). Cette souche contient également des mutations au sein du gène codant gC, résultant notamment en l'altération de la capacité de translocation intracellulaire, ainsi que des mutations ponctuelles au sein du gène codant UL21 altérant la formation de la capsid virale. Ces mutations contribuent à rendre la souche Bartha K61 non pathogène (Mettenleiter, 2000).

Figure 15 : Mutations présentes au sein du génome de la souche vaccinale Bartha de PrV (Mettenleiter, 2000)



Sont indiqués la délétion au sein de la séquence U_s contenant les gènes U_{s9} et U_{s2} et ceux codant gI et gE et les mutations des gènes U_L10 et U_L21 et du gène codant gC . Les conséquences de ces mutations sur l'enveloppe de la souche Bartha (PrV Bartha) sont schématisées et comparées à l'enveloppe du virus pathogène (PrV WT).

Une souche atténuée du virus, dérivée de la souche virale BUK, est également largement utilisée, notamment dans 110 vaccins vivants atténués (Freuling *et al.*, 2017). Cette dernière, tout comme la souche Bartha K61, présente une délétion du gène codant pour gE contribuant significativement à l'atténuation de la pathogénicité de la souche (Skoda, 1964 ; Mettenleiter *et al.*, 1985).

Par ailleurs, la culture de souches pathogènes en présence de bromodeoxyuridine a permis des mutations au sein du gène codant pour TK, entraînant la perte de fonction de cette protéine essentielle à la virulence du virus. La souche obtenue fut appelée Tatarov et désignée sous le nom de MK-25 (Tatarov, 1968). Cette souche fut de nouveau atténuée pour devenir It-21/07, intégrée à la composition d'un vaccin vivant actuellement utilisé en Russie. Par ailleurs, sans être exhaustif, d'autres souches ont été atténuées, comme la souche Alfort 26 provenant de Bretagne en France ou la souche NIA-1 provenant d'Irlande du Nord (Freuling *et al.*, 2017).

Du fait de leur innocuité et efficacité, détaillées ci-après, les vaccins vivants atténués contre le PrV ont également été utilisés comme vecteurs viraux pour d'autres virus, notamment par expression dans le vaccin de la glycoprotéine E2 pour la peste porcine ou expression de l'hémagglutinine pour la grippe aviaire (Mettenleiter, 2020 ; Klingbeil *et al.*, 2014 ; Lei *et al.*, 2016).

- Vaccins inactivés

De par l'avancée du génie génétique et de la connaissance des protéines du *PrV*, de nouveaux vaccins vivants modifiés génétiquement ont pu être développés.

Le gène codant TK fut le premier à être inactivé, donnant ainsi naissance au vaccin TK, un des premiers vaccins génétiquement modifiés à être mis sur le marché (Kit *et al.*, 1985). Quint *et al.* ont développé en 1987 la souche NIA3 par délétion du gène codant gE (Quint *et al.*, 1987). Des souches avec double délétion des gènes codant gE et TK ont ensuite été créés en 1990 par Moormann et son équipe (Moormann *et al.*, 1990). Des vaccins avec délétion des gènes codant gC et gG ont été développés et utilisés au Japon dans les campagnes d'éradication de la maladie (Mengeling *et al.*, 1997). Il y a quelques années, suite à des épizooties de la maladie dans des élevages porcins en Chine, de nouveaux vaccins obtenus à partir des souches actuelles circulantes de *PrV* ont été développés, dont des souches avec délétion des gènes codant TK et gE (Freuling *et al.*, 2017). En effet, bien que la virulence du *PrV* soit la cause de gènes multiples, la plupart des vaccins marqueurs contre *PrV* utilisent des vaccins marqueurs avec des recombinaisons de mutants présentant des délétions pour les gènes codant gE et TK (van Oirschot *et al.*, 1996).

La suppression d'autres gènes que U_L23 (codant TK), U_L40 (RR) et U_S8 (gE) permettent l'atténuation du virus. Il semble en effet que l'inactivation de gènes dont les produits sont non essentiels à la réplication virale diminue la virulence du *PrV* (Mettenleiter, 2000). Certains de ces gènes sont cités ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Gènes non essentiels dans la virulence de *PrV* et protéines codées associées (Mettenleiter, 2000)

<i>Gene</i>	<i>Protein</i>	<i>Category</i>
UL10	Glycoprotein gM	Envelope Glycoprotein
UL13	Protein kinase	Enzyme
UL21		Capsid Protein
UL23	Thymidine kinase	Enzyme
UL39/40	Ribonucleotide Reductase	Enzyme
UL44	Glycoprotein gC	Envelope Glycoprotein
UL50	dUTPase	Enzyme
US3	Protein kinase	Enzyme
US7	Glycoprotein gI	Envelope Glycoprotein
US8	Glycoprotein gE	Envelope Glycoprotein

À ce jour, la voie majoritaire d'administration des vaccins contre *PrV* se fait en intramusculaire.

- Vaccins à ADN

Il a été montré que les glycoprotéines du *PrV* provoquent une importante réponse immunitaire (Freuling *et al.*, 2017). Gerds *et al.* ont ainsi développé en 1997 le premier vaccin à ADN contre le *PrV*. Ce dernier comprend un plasmide comme vecteur d'expression pour les glycoprotéines de l'enveloppe du virus gC ou gD. Les animaux vaccinés avec le plasmide exprimant gC étaient complètement protégés contre la souche virale 75V19 et partiellement contre la souche

hautement virulente NIA-3. Par ailleurs, les anticorps étaient détectés au moins 9 mois après la vaccination. Aucune protection n'était observée chez les vaccinés avec le plasmide exprimant gD (Gerdtts *et al.*, 1997).

D'autres études auraient démontré l'efficacité des plasmides exprimant différentes glycoprotéines (gB, gC, gD) chez le porc (Dufour *et al.*, 2000 ; Dory *et al.*, 2005 ; van Rooij *et al.*, 2010) mais aucun vaccin à ADN n'a été commercialisé. La vaccination avec plasmide offre de nombreux avantages dont une élaboration aisée des plasmides ainsi qu'une standardisation de la production de ces derniers, une absence d'utilisation de particules infectieuses, une induction de réponse immunitaire humorale et cellulaire, et un échappement face à l'immunité maternelle (Freuling *et al.*, 2017). Cependant, aucune donnée sur la concentration en plasmide dans le vaccin nécessaire pour une protection optimale ne serait disponible ; ainsi ces vaccins ne sont donc pas commercialisés (Dory *et al.*, 2005).

- Autres types de vaccins

Les gènes du virus ont été insérés au sein d'autres vecteurs viraux tels que les adénovirus, qui ont la capacité entre autres d'infecter à la fois des cellules en division ou non, et de pouvoir porter au sein de leur génome de larges portions de gènes d'autres virus (Russell, 2000). Ainsi, des adénovirus exprimant gB ont pu entraîner chez des souris vaccinées une protection immunitaire contre des souches pathogènes de *PrV* (Han *et al.*, 2008).

Les baculovirus sont également utilisés en tant que vecteur d'expression pour les gènes du *PrV* comme pour ceux codant gB, gC et gD et se sont montrés capables d'induire une protection immunitaire contre le *PrV* chez des souris vaccinées (Grabowska *et al.*, 2009).

Par ailleurs, le système CRISPR/Cas9 a déjà été utilisé pour créer des vaccins recombinés contre de nouvelles souches émergentes de *PrV*. Ce système, constitué d'un ARN, permet de cibler et cliver l'ADN à un endroit précis du génome grâce à l'enzyme Cas9. Liang *et al.* ont par exemple pu isoler des gènes virulents d'une souche émergente en Chine afin de les substituer par des gènes marqués grâce au système Cre/Lox. Cette technique a pu être couplée avec la technologie FACS (cytométrie en flux et tri cellulaire activé par fluorescence) afin d'accélérer le processus de développement des vaccins et une protection efficace a été observée chez les porcs vaccinés (Liang *et al.*, 2016).

D'autres voies d'administration vaccinale, autres que la voie intramusculaire (utilisée majoritairement par les vaccins cités précédemment), existent pour vacciner les Suidés. Les vaccins intranasaux avec délétion du gène codant gE ont été montrés comme étant protecteurs contre le *PrV*. La voie intradermique est également capable de provoquer une réponse immunitaire et d'assurer une immunité protectrice systémique et locale au sein de l'appareil respiratoire chez les porcs domestiques (Freuling *et al.*, 2017). Maresch *et al.* (2012) ont prouvé que la voie orale était également une méthode intéressante afin de contrôler le virus au sein des populations de sangliers. En effet, elle permet une administration plus aisée à de grandes populations d'animaux sauvages, difficiles à manipuler et à vacciner par voie intramusculaire (Maresch *et al.*, 2012).

iii. Règlements sur les vaccins commercialisés

Il est rappelé que la vaccination est interdite chez les porcs domestiques en France depuis 2006 (JORF, 2009). Dans le cas où une vaccination serait mise en place, cette dernière « ne peut se faire qu'à l'aide de vaccins dont la liste est fixée par instruction du ministre de l'agriculture et de la forêt » (JORF, 2009). Cette vaccination consiste en une première injection de l'ensemble des porcs de l'établissement concerné avec une possible seconde injection 21 jours plus tard si les porcs ne sont pas abattus (JORF, 2009).

Les antigènes utilisés pour les vaccins inactivés peuvent être soit issus d'une souche sauvage de *PrV*, soit de la souche Bucarest (BUK). Les vaccins vivants modifiés ou les vaccins recombinés peuvent être fabriqués à partir de souches virales tels que la souche Bartha, ou à partir de souches dérivées d'isolats du terrain comme la souche NIA-3. Il est recommandé qu'une différenciation entre animal vacciné et animal infecté soit possible en utilisant des souches présentant des délétions de gènes (vaccin type DIVA) (Organisation mondiale de la santé, 2023).

En France, le seul vaccin atténué gE- disponible est le vaccin Suvaxyn Aujeszky 783+O/W de Zoetis Belgium SA (Autorisation de mise sur le marché (AMM) Européenne). Il contient une souche vaccinale NIA3-783 associée à un solvant contenant de l'hydroxyde d'alumine et un adjuvant huileux (European Medicines Agency, 2021).

2. Efficacité chez le porc

Dans un premier temps, les vaccins atténués et inactivés contre le *PrV* ont été développés dans le but de réduire les signes cliniques après infection et limiter les pertes économiques associées à l'infection en élevage porcin (Freuling *et al.*, 2017). En effet, l'efficacité d'un vaccin réside dans sa capacité à réduire ou prévenir les signes cliniques sans nécessairement empêcher la réplication virale (Pasick, 2004). Un vaccin efficace peut, en plus de cela, augmenter la dose nécessaire de particules virales pour provoquer une infection et/ou réduire le degré et la durée d'excrétion virale suite à l'infection, comme c'est le cas par exemple pour la fièvre aphteuse (Donaldson et Kitching, 1989) ou la grippe aviaire (Halvorson, 2002). L'efficacité d'un vaccin au sein d'une population est dépendante de sa capacité à diminuer la transmission virale, décrite notamment par le taux de reproduction qui est la moyenne des nouvelles infections causées par un individu infecté. En diminuant le taux de reproduction en dessous du seuil de 1, la vaccination peut permettre la réduction d'une épizootie (Pasick, 2004).

Mengeling *et al.* (1992) ont prouvé que la vaccination contre le *PrV* diminuait l'excrétion virale du virus atténué ou virulent et diminuait ainsi la transmission du virus par contact entre animaux.

Concernant la maladie d'Aujeszky, les vaccins vivants atténués sont généralement plus efficaces que les vaccins inactivés, d'autant plus quand les vaccins vivants atténués contiennent un titre élevé de virus et sont associés à des adjuvants (van Rooji *et al.*, 2000). De plus, les vaccins atténués ne montrent que peu ou pas de virulence résiduelle suite à la vaccination (van Oirschot *et al.*, 1996). Il est également suspecté que les vaccins atténués ayant un fort potentiel à engendrer

une phase de latence pourraient empêcher les souches pathogènes du *PrV* de devenir latent au sein de l'organisme (Mettenleiter, 2000).

Bien que la majorité des vaccins atténués aient été décrits comme protecteurs contre le *PrV*, seul les vaccins Bartha-K61 (présentant une délétion du gène codant gE et une partie des gènes codant gI), HB98 (avec délétion des gènes codant gG et TK) et SA215 ont été prouvés comme étant efficaces contre l'infection (Lin *et al.*, 2019). En effet, les vaccins avec délétion du gène codant gE permettent de diminuer la sensibilité et la durée d'excrétion virale. Les anticorps contre gE ont également pu être détectés 10 à 17 jours après vaccination et persistent à des taux stables pendant plusieurs années (van Oirschot *et al.*, 1996). Par ailleurs, Zhang *et al.* (2019) ont prouvé qu'après vaccination par voie intramusculaire avec la souche B-gD et gC^S dérivée des souches Bartha-K-61 et AH02LA, aucun des porcelets ne présentait de signes cliniques et d'excrétion virale, et tous ont survécu après exposition à la souche AH02LA sans présenter ni signes cliniques ni fièvre (Zhang *et al.*, 2019). Wang *et al.* ont démontré une protection complète chez des porcelets après exposition au virus seulement 7 jours après injection intramusculaire de différentes doses du même vaccin (10^5 , 10^4 and 10^3 TCID₅₀ du vaccin PRV^{ΔTK&gE-AH02} avec délétion des gènes codant gE et TK). Il a également été prouvé que ce vaccin empêchait l'excrétion virale chez les porcelets (Wang *et al.*, 2018). Une autre étude, réalisée par Wang *et al.* (2020), a démontré que la vaccination avec la souche Bartha-K61 à la dose de 1×10^5 TCID₅₀ par animal protégeait contre une exposition au virus (souche vPRV XJ5 utilisée) et était aussi efficace à la même dose que leur nouveau vaccin avec délétion des gènes codant gI, gE et TK (rPRV-gI-/gE-/TK-). Néanmoins, une dose du vaccin Bartha-K61 inférieure à la dose citée précédemment n'était pas protectrice contre le virus chez les porcs (Wang *et al.*, 2020).

En Chine, depuis 2011, des épizooties de maladie d'Aujeszky entraînant de lourdes pertes économiques ont été observées dans les élevages porcins ayant pourtant été vaccinés avec Bartha-K61 (An *et al.*, 2013). Une étude, réalisée en 2015, a montré une protection complète par le vaccin Bartha-K61 contre une souche classique du virus mais une protection seulement partielle contre la nouvelle souche circulante JS-2012 (Tong *et al.*, 2015). De plus, Wang *et al.* (2019) ont observé une protection partielle par le vaccin Bartha-K61 chez les porcs contre le variant Tianjing (TJ) avec une absence de réduction des signes cliniques et une efficacité partielle dans la réduction de l'excrétion virale, démontrant cette protection limitée du vaccin également contre ce nouveau variant. Au contraire, il a été montré qu'un autre vaccin atténué (rPRVTJ-delTK/gE/gI) permettait de diminuer la durée de la phase d'hyperthermie et d'améliorer la croissance des porcs (Wang *et al.*, 2019). De même, un nouveau vaccin atténué avec délétion des gènes codant gE et gI (JS-2012-ΔgE/gI), obtenu à partir d'une souche émergente (JS-2012), semble être en mesure d'apporter une protection complète pour les porcs jeunes et adultes contre les souches classiques et émergentes de *PrV* (Tong *et al.*, 2016). De plus, après vaccination chez des truies gestantes, les porcelets de la portée présentaient une résistance aux souches classiques et aux variants du *PrV* (Tong *et al.*, 2016).

Par ailleurs, concernant les vaccins autres que ceux injectés par voie intramusculaire, Maresch *et al.* (2012) ont prouvé que l'administration par voie orale d'un vaccin atténué de la souche Bartha apportait une protection contre l'apparition de signes cliniques et la transmission du virus chez des sangliers inoculés avec une souche hautement virulente de *PrV*, NIA-3 (Maresch *et al.*, 2012). Il a également été prouvé qu'une autre souche de vaccin recombiné avec délétion de gE, distribuée oralement à des porcs, n'était pas pathogène et induisait des titres élevés d'anticorps neutralisants contre *PrV* six semaines après administration (Yang *et al.*, 2016).

3. Innocuité chez le porc

Le vaccin vivant atténué Bartha-K61 présente plusieurs délétions dans la région US, telles que la délétion d'une partie des gènes codant gl et US2, de tous les gènes codant gE et du gène Us9 ainsi que des mutations sur le gène U_L21 et le gène codant gC. Toutes ces modifications génomiques participent à rendre la souche Bartha non virulente pour l'animal vacciné. Une restauration de ces trois anomalies serait nécessaire pour que la souche retrouve sa virulence ce qui explique la grande sûreté du vaccin (Mettenleiter, 2000).

Les vaccins inactivés présentent une innocuité élevée sans risque de virulence réverse (Tan *et al.*, 2020). En effet, le vaccin RV(LA-A^B) est considéré comme sûr d'utilisation chez le porc, de même que le vaccin rPRVTJ-delgE (Wang *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2014).

D'après Lin *et al.*, en 2019, seuls les vaccins Bartha-K61, HB98 et SA215 ont été prouvés comme sûrs d'utilisation contre le *PrV* et sont commercialisés en Chine alors que les autres vaccins atténués nécessiteraient d'autres analyses d'efficacité et d'innocuité (Lin *et al.*, 2019).

B. Vaccination des espèces autres que Suidés (à l'exception du chien)

1. Innocuité et risques

À ce jour, aucun vaccin contre le *PrV* n'a été développé spécifiquement pour des espèces autres que les Suidés. Ainsi, ce sont les vaccins destinés aux Suidés qui sont utilisés chez d'autres espèces.

De manière générale, quelles que soient les espèces ciblées, il existe peu de risques à vacciner avec des souches du virus ayant subi des délétions (Dong *et al.*, 2014). En effet ces vaccins inactivés, utilisés depuis des décennies, présentent une bonne sûreté et efficacité *in vivo*. Par ailleurs, le *PrV*, qui est capable d'infecter un grand nombre d'hôtes (Dong *et al.*, 2014), est souvent utilisé comme vecteur pour développer de nouveaux vaccins recombinants chez d'autres espèces que le porc (Dong *et al.*, 2014).

Le vaccin rPRVTJ-delgE/gl, dérivé de la souche TJ avec délétion des gènes codant gE et gl, est considéré comme étant non virulent pour le porc mais virulent pour les moutons (Cong *et al.*, 2016). En effet, ce vaccin est considéré comme inadapté pour les moutons car induisant la maladie chez les animaux vaccinés (Kong *et al.*, 2013), montrant alors que la délétion des gènes gE et gl n'est pas suffisante chez certaines espèces pour atténuer le pouvoir pathogène de *PrV* (Cong *et al.*, 2016). Ferrari *et al.* (2000) ont suspecté que la délétion complète ou partielle des gènes gE et gl réduit la virulence du virus et atténue son pouvoir neuroinvasif (Ferrari *et al.*, 2000). Un nouveau vaccin (rPRVTJ-delgE/gl/TK) a été développé par délétion du gène TK à partir du vaccin rPRVTJ-delgE/gl, afin de vérifier si ce dernier serait plus sûr (Cong *et al.*, 2016). Sa pathogénicité et son immunogénicité ont été testées sur des groupes de souris, moutons et porcs vaccinés avec différentes doses du vaccin rPRVTJ-delgE/gl et du vaccin rPRVTJ-delgE/gl/TK. Les souris vaccinées avec rPRVTJ-delgE/gl/TK n'ont présenté aucun signe clinique, au contraire de celles

vaccinées par le vaccin rPRVTJ-delgE/gI qui ont présenté un taux de morbidité et de mortalité élevé (Cong *et al.*, 2016). Chez les moutons, aucun signe clinique ni fièvre n'a été observé avec le vaccin rPRVTJ-delgE/gI/TK, alors que les autres moutons vaccinés avec rPRVTJ-delgE/gI ont présenté des signes cliniques classiques de la pseudorage tels que du prurit intense, du léchage au niveau de la zone d'injection et du prurit localisé neurogène. L'absence de signes cliniques post-vaccination chez le mouton est un bon indicateur de la non virulence du vaccin rPRVTJ-delgE/gI/TK, du fait de la sensibilité élevée des moutons au *PrV*. Le vaccin avec délétion du gène TK s'est donc révélé présenter une meilleure innocuité pour les souris, moutons et porcs que le vaccin rPRVTJ-delgE/gI (Cong *et al.*, 2016).

Ainsi, les souches mutantes avec délétion du gène TK du *PrV* présentent une virulence diminuée pour les porcs et autres animaux, tout en assurant une bonne protection persistante et sont commercialisés comme vaccins contre la maladie d'Aujeszky en Europe, au Nord de l'Amérique et au Japon (Yokoyama *et al.*, 1997).

Concernant les carnivores, une étude de Tu *et al.* a permis de tester la pathogénicité de la souche atténuée Bartha-K61 sur des chats. Aucune mortalité n'a été décrite chez les chats de ce groupe, alors qu'une mortalité de 100 % a été observée chez les chats inoculés avec la souche virulente de *PrV*. Les seuls signes cliniques rapportés sont de l'anorexie, de l'anxiété et des plaintes 7 jours après l'injection vaccinale. De plus, aucune lésion à l'autopsie n'a été observée sur les chats vaccinés avec Bartha-K61 à l'exception d'une tuméfaction des reins (Tu *et al.*, 2022).

Aucune autre étude de la vaccination contre *PrV* sur les carnivores (autres que chien) n'a été publiée.

2. Efficacité

Les vaccins contre le *PrV* assureraient une bonne protection chez d'autres espèces que le porc (Yokoyama *et al.*, 1997). Les moutons vaccinés par rPRVTJ-delgE/gI/TK ont présenté des anticorps gB spécifiques du virus avec une production en augmentation jusqu'à atteindre un pic 15 jours post-vaccination, démontrant au moins une bonne intégration du vaccin par les moutons (Cong *et al.*, 2016).

De plus, ces vaccins inactivés, utilisés depuis des décennies, présentent une bonne efficacité *in vivo* et sont d'ailleurs utilisés et commercialisés comme vecteur pour d'autres maladies chez d'autres espèces que le porc (Dong *et al.*, 2014). Pour le vaccin contre le SDRP utilisant le *PrV* comme vecteur, une efficacité a été prouvée chez les souris avec un titre d'Ac neutralisants maximal de 21,3 à 70 jours post-injection avec une apparition de ces Ac neutralisants 42 jours post injection (Jiang *et al.*, 2007). De même, pour un vaccin contre la grippe porcine utilisant *PrV* comme vecteur, un titre d'Ac neutralisants maximal de 4 à 42 jours post-injection a été observé chez des souris avec une apparition de ces Ac neutralisants 21 jours post injection et une protection estimée à 80 % (Souza *et al.*, 2005).

C. Cas de la vaccination contre la maladie d'Aujeszky chez le chien

1. Innocuité et risques

En raison d'un manque d'innocuité, il est proscrit de vacciner les chiens avec des vaccins atténués car ils sont capables d'induire la maladie, au contraire des vaccins inactivés qui présentent à ce jour une bonne innocuité (Muylkens *et al.*, 2006).

Les premières études sur le vaccin Bartha-K61 ont en effet prouvé sa virulence chez le chien, avec le développement de la maladie deux semaines post-vaccination chez des chiens vaccinés (Willemse *et al.*, 1977).

Au contraire, dans une étude récente de Lin *et al.* (2019), la vaccination de chiens par cette souche n'a entraîné aucune mortalité durant les 14 jours d'observation avec le maintien de la température corporelle dans les normes de l'espèce, un poids similaire au groupe de contrôle et aucun signe clinique rapporté jusqu'à 14 jours après l'infection (moment où les chiens ont été euthanasiés). Or à l'autopsie, les chiens vaccinés avec la souche Bartha-K61 ont présenté des ecchymoses au niveau du poumon et de la rate, ainsi que des hémorragies multifocales sur l'estomac et les reins. De plus, l'histologie a révélé des lésions cérébrales et pulmonaires avec une sévère infiltration lymphocytaire et macrophagique périvasculaire du neuroparenchyme et une gliose au sein de l'encéphale ainsi que des hémorragies pulmonaires et congestions pulmonaires (Lin *et al.*, 2019). Il a été supposé que cette souche vaccinale présentait un temps d'incubation plus long, un taux de réplication plus bas ainsi qu'un tropisme *in vivo* différents des autres souches virales de *PrV* (telles que HB98 et DCD-1). De plus, cette étude a mis en contact trois chiens vaccinés avec Bartha-K61 et trois chiens non vaccinés (chiens « contacts ») pendant 28 jours dans une même pièce. Au bout des 28 jours, quatre chiens étaient morts sans avoir exprimé de signes typiques de la maladie d'Aujeszky, dont les trois chiens vaccinés et un chien « contact ». Par ailleurs des baisses de température corporelle et des baisses de poids ont été observées chez les chiens vaccinés par rapport aux chiens « contacts » les jours précédents la mort. La souche Bartha-K61 a également été détectée à haut taux dans le cœur, la rate, le poumon, les reins, le cerveau, l'œsophage et l'estomac chez les chiens vaccinés et les chiens « contacts », sept jours après injection. De plus, la souche Bartha-K61 a été détectée et isolée dans les excréments (cavités orale et nasale, anus) des chiens contacts sept jours après l'injection chez les chiens vaccinés. Ainsi, cette étude a montré que des chiens pouvait développer des signes et lésions évocateurs de la maladie d'Aujeszky suite à des contacts direct avec des chiens vaccinés. Ainsi, l'innocuité du vaccin Bartha-K61 est discutée chez les chiens (Lin *et al.*, 2019).

Au contraire, Dong et ses collaborateurs ont prouvé l'innocuité du vaccin inactivé Bartha-K61 par voie orale et intramusculaire chez le chien (Dong *et al.*, 2014). De même, une étude sur des chiens vaccinés avec un vaccin inactivé et un atténué (respectivement rPRV/eGFP/rgp et Bartha K61), puis suivis pendant 6 mois, a montré l'absence d'effets négatifs sur les chiens vaccinés, avec un maintien de la température corporelle dans les normes suite aux injections. De plus, aucune lésion macroscopique n'a été observée sur les tissus lors de la réalisation d'autopsies huit semaines post-vaccination, et aucune lésion n'a non plus été détectée lors d'examen histologiques (rate, rein, foie, poumons, intestins, cerveau, cervelet, nœuds lymphatiques axillaires, etc....) (Yuan *et al.*, 2008).

2. Efficacité

Il a été démontré une protection de 68 % (13/19 chiens) sur des chiens vaccinés par voie intramusculaire à deux reprises par un vaccin inactivé (Muylkens *et al.*, 2006). Au contraire, une protection insuffisante a été décrite (25 % des chiens) sur des chiens vaccinés suite à deux administrations d'un vaccin inactivé adjuvanté huileux (Pensaert *et al.*, 1980). Une épreuve virulente réalisée par Chappuis *et al.* a montré une protection de 92 % chez 26 chiens vaccinés avec deux doses du vaccin sous-unitaire Geskypur® (Merial) (adjuvant huileux) (Chappuis *et al.*, 1989 ; Muylkens *et al.*, 2006).

Par ailleurs, une étude réalisée par Dong *et al.* a prouvé l'efficacité d'un vaccin inactivé (Bartha-K61) dans l'induction d'une protection contre la MA chez des chiens vaccinés par voie orale et d'autres par voie intramusculaire. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez ces chiens cinq semaines après vaccination et persistants au moins jusqu'à six mois (Dong *et al.*, 2014).

Une autre étude, menée par Yuan *et al.* (2008), a mis en évidence la présence d'anticorps neutralisants chez des chiens vaccinés par voie orale avec un vaccin inactivé (rPRV/eGFP/rgp). En effet, un pic d'anticorps neutralisants a été mis en évidence six semaines post-vaccination avec apparition de ces derniers dès deux semaines et atteignant un taux de 1/64 à 1/128 (Tableau 3). Au contraire, les chiens vaccinés par voie intramusculaire par ce même vaccin ont produit des taux d'anticorps neutralisants plus bas et non maintenus dans le temps (Yuan *et al.*, 2008).

Tableau 3 : Taux d'anticorps neutralisants contre le virus de la rage (UI/mL) et contre le PrV (dilutions) chez des chiens vaccinés avec différentes souches vaccinales (Yuan *et al.*, 2008)

Groups	NA	Weeks post-treatment									
		0	2	4	6	10	14	18	22	26	
rPRV/eGFP/rgp/oral vaccinated)	RV ^a	0	0.05 ± 0.04	0.44 ± 0.12	0.72 ± 0.04	0.68 ± 0.12	0.66 ± 0.06	0.63 ± 0.04	0.56 ± 0.11	0.57 ± 0.06	
	PRV ^c	0	1:2	1:16	1:64	1:128	1:128	1:128	1:64	1:64	
Inactivated RV vaccine	RV ^b	0	0.83 ± 0.24	4.52 ± 0.34	6.59 ± 0.48	9.61 ± 0.57	8.75 ± 0.53	8.28 ± 0.41	7.06 ± 0.27	6.97 ± 0.56	
Bartha-K61 vaccine	PRV ^d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	RV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PRV ^d	0	1:2	1:16	1:64	1:128	1:128	1:128	1:128	1:128	
Inactivated rPRV/eGFP/rgp	RV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PRV ^e	0	1:1	1:2	1:1	0	0	0	0	0	
Unvaccinated control	RV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	PRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Note: RV = rabies virus. a, b: $P \leq 0.01$; c, d: $P \geq 0.05$; e: $P \leq 0.01$; d, e: $P \leq 0.01$.

3. Situation en France

À ce jour, aucun vaccin à AMM n'est disponible chez le chien malgré la demande des chasseurs et vétérinaires souhaitant vacciner les chiens de chasse en contact avec des sangliers possiblement infectés (La dépêche vétérinaire, 2022).

En effet, en France, la vaccination chez les Suidés est interdite depuis 2006 (JORF, 2009). De plus, la législation française stipule, dans le cadre de la cascade vétérinaire, que « le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange

médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions. Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants » (Article L5143-4 - Code de la santé publique, 2011) :

1. « Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique [...] ». (Article L5143-4 - Code de la santé publique, 2011).

Ce cas correspond au vaccin contre le *PrV* chez le chien puisqu'il existe des vaccins contre cette même maladie chez les Suidés.

La suite de la cascade vétérinaire ne sera pas détaillée ici.

Des vétérinaires français ont fait une demande d'ATU afin de pouvoir vacciner des chiens de chasseur à l'aide d'un vaccin contre *PrV* destinés aux Suidés. Le laboratoire HIPRA® a également mis en place des démarches de demande d'ATU et d'autorisation d'importation en France d'un vaccin dans l'optique d'une vaccination des chiens de chasse. Ainsi une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été permise pour le vaccin AUSKIPRA BK® du laboratoire HIPRA® à destination des chiens (Anses, 2022), rendant la vaccination possible par les vétérinaires s'ils le demandent. Toutefois, aucune information sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin chez le chien n'est actuellement disponible.

Deuxième partie : étude expérimentale

I. Introduction

En France, régulièrement, des foyers de maladie d'Aujeszky sont détectés dans les élevages de porcs en plein air et chez les sangliers à l'état sauvage et, suite aux contacts avec ces derniers, des chiens de chasses peuvent être infectés. Depuis 2021, une mortalité plus importante a été recensée chez les chiens de chasse, qui pourrait s'expliquer par une augmentation des signalements par les chasseurs et/ou les vétérinaires, ou par une réelle augmentation de la prévalence. Face à cette situation, de plus en plus de propriétaires de chiens de chasse demandent une vaccination préventive de leurs chiens auprès de leur vétérinaire. De même, les Fédérations de Chasseurs, sous la pression de leurs chasseurs, et avec l'appui des Groupements Techniques Vétérinaires locaux, souhaitent communiquer sur la vaccination voire l'encourager à travers des campagnes de vaccination. Cette vaccination est à ce jour peu pratiquée bien qu'elle soit en théorie possible avec un vaccin inactivé disposant d'une AMM dans au moins un pays de UE, et indiqué pour une immunisation active contre la maladie d'Aujeszky.

Dans le cadre de cette étude, le choix s'est porté sur le vaccin AUSKIPRA® BK, qui bénéficie désormais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France. L'existence de ce vaccin inactivé ni même la procédure à suivre pour se le procurer dans le cadre d'une ATU ne sont réellement bien connues.

Les partenaires de cette étude que sont la Fédération Nationale des Chasseurs (FNC), l'école nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique (Oniris), l'école nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA), le LNR Anses Ploufragan et l'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) Anses, sont régulièrement sollicités pour apporter un avis scientifique sur cette vaccination alors qu'aucune étude ne décrit de manière précise des essais de vaccination de chien avec les vaccins destinés aux porcs. Ainsi ni leurs effets secondaires, ni leur efficacité ou le protocole vaccinal à suivre n'est vraiment connu. C'est dans ce but que cette étude portant sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK sur les chiens de chasse dans le département de l'Aube a été mise en place.

II. Matériels et méthodes

A. Objectifs de l'étude

Cette étude, qui a démarré au cours de l'année cynégétique 2021-2022 dans le département de l'Aube et, coordonnée par la Fédération Départementale des Chasseurs de l'Aube (FDC10), avait plusieurs objectifs, détaillés ultérieurement :

- Evaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien
- Evaluation de la circulation virale du PrV chez les sangliers du département
- Evaluation de la protection conférée par ce vaccin aux chiens
- Production de recommandations pour la vaccination des chiens contre la maladie d'Aujeszky

1. *Évaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien*

Cette évaluation de l'innocuité du vaccin visait à étudier les éventuels effets indésirables du vaccin AUSKIPRA® BK dans les conditions d'emploi envisagées chez le chien. Pour cela, un suivi a été réalisé sur une population de chiens de chasse de taille suffisante afin de détecter des effets indésirables graves s'il y en avait chez plus de 5 % des chiens vaccinés.

Cela a nécessité un recensement de tous les effets indésirables pouvant être reliés à l'administration du vaccin. Cette étape sera détaillée ultérieurement.

2. *Évaluation de la circulation virale du PrV chez les sangliers du département*

L'évaluation de la circulation virale chez les sangliers a également été étudiée au cours de la période d'étude, afin de s'assurer que les chiens vaccinés pouvaient être au contact avec le virus et ainsi pouvoir documenter certains aspects relatifs à l'efficacité de la vaccination chez les chiens. Par ailleurs, deux sous-objectifs s'y joignent :

- La détection d'une circulation récente du PrV chez les sangliers en cherchant à mettre en évidence des anticorps chez des sangliers jeunes adultes en ciblant les gB ;
- L'estimation de la prévalence chez les sangliers au sein du département, en ciblant deux zones d'études.

3. *Évaluation de la protection conférée par le vaccin AUSKIPRA® BK aux chiens de chasse*

L'évaluation de la protection conférée par le vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de l'étude a reposé sur trois mesures réalisées à partir du sérum des chiens vaccinés :

- Recherche d'anticorps anti-PrV par ELISA chez les chiens vaccinés, afin d'étudier l'immunogénicité du vaccin ;
- Recherche d'anticorps anti-gE chez les chiens vaccinés afin de savoir si certains chiens ont également été en contact avec le virus sauvage ;
- Réalisation d'une séroneutralisation chez une partie des chiens vaccinés afin d'établir un seuil de protection voire une durée d'immunité ;

À cela s'ajoutait un suivi événementiel de la mortalité chez les chiens, vaccinés ou non, et chassant le sanglier dans les zones d'étude, afin d'évaluer si la population de chiens vaccinés présentait moins de cas de mortalité que la population de chiens non vaccinés.

4. Production de recommandations pour la vaccination des chiens contre la maladie d'Aujeszky

Si les données obtenues le permettaient (seuil de protection, cinétique d'anticorps...), l'objectif de cette étude était également d'essayer d'émettre de premières recommandations pour la vaccination des chiens contre le *PrV* en France.

B. Matériels et méthodes

1. Plan expérimental et type d'étude

Le travail conduit dans cette thèse correspond à une étude pilote dont l'objectif était de recueillir des données sur l'efficacité et l'innocuité de la vaccination des chiens vis-à-vis de la maladie d'Aujeszky à l'aide du vaccin AUSKIPRA® BK. Cette étude observationnelle est une étude de cohorte, fondée sur un suivi de la population étudiée. Son protocole a été approuvé par un comité éthique.

2. Sélection des chiens vaccinés

L'unité épidémiologique choisie dans cette étude était le chien. En effet, bien que la plupart des chiens de chasse vivent en meutes et chassent le sanglier à priori en même temps, leur comportement pendant la chasse les expose au *PrV* de façon très différente. Durant la chasse, les chiens peuvent être séparés dans le temps et l'espace et il est même fréquent que certains aillent « plus au contact » du sanglier que d'autres, étant alors probablement plus à risque de s'infecter avec le *PrV*. Il semble alors que l'appartenance à une même meute n'influence pas de manière importante la probabilité pour un chien d'être exposé au virus. En effet, la probabilité de rencontrer le virus n'est pas la même entre chiens d'une même meute et n'est pas plus proche entre chiens d'une même meute qu'entre chiens de meutes différentes chassant dans une zone où le virus circule.

Les chiens suivis dans cette étude étaient tous les chiens répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, décrits ultérieurement (paragraphe n°4 suivant). Ainsi les chiens vaccinés étaient considérés comme indépendants pour le reste de l'étude, de même pour les sangliers prélevés pour les dosages sériques d'anticorps.

3. Zone d'étude

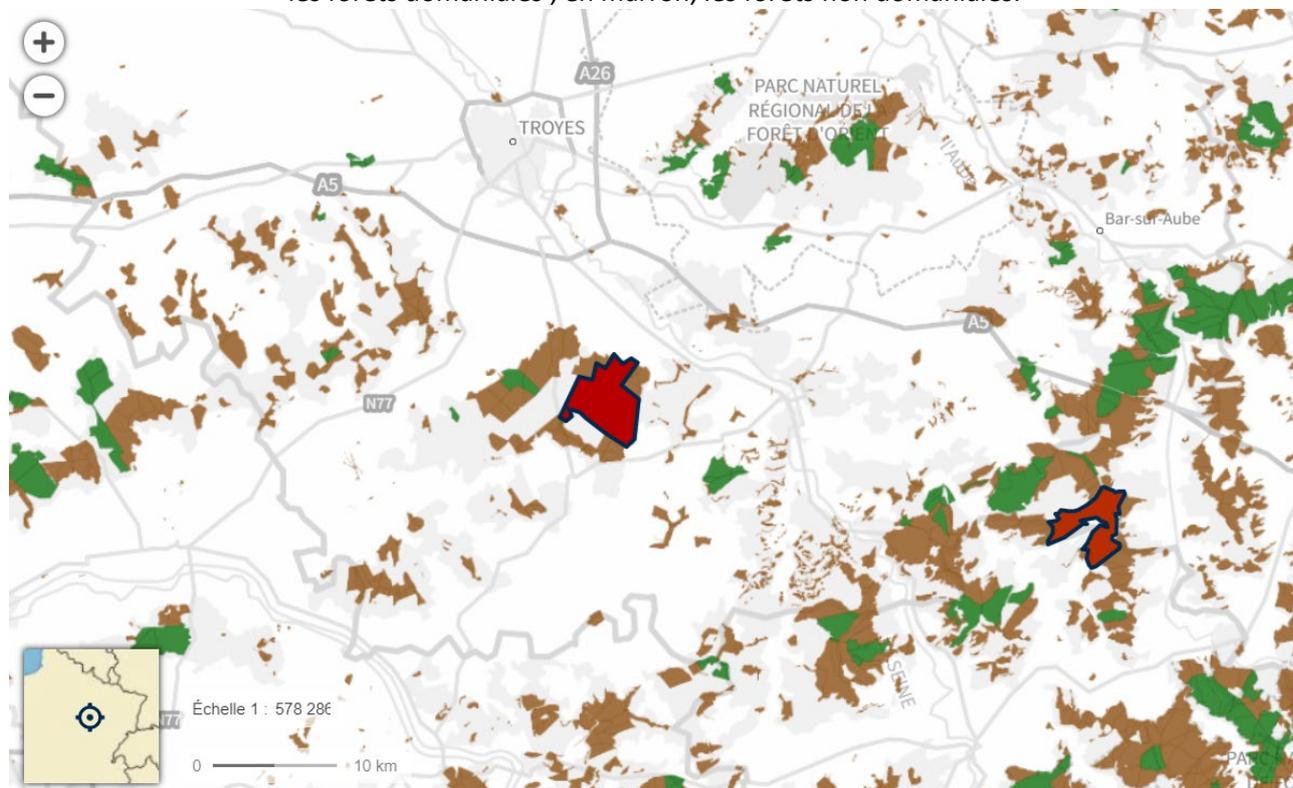
La zone d'étude était constituée de deux secteurs du département de l'Aube :

- Secteur de Cunfin-Beaumont - secteur dit à « risque fort » (cinq chiens atteints en 2021), dénommée Zone 1 (Z1) : 10 778 hectares (ha) de forêt publique domaniale gérée par l'Office National des Forêts (ONF), environ 1 100 sangliers chassés par an, comprenant 30 territoires de chasse ;
- Secteur de Rumilly-Chaource - secteur dit à « risque fort » (un chien atteint en 2021), dénommée Zone 2 (Z2) : 17 058 ha de forêt publique domaniale, environ 2 500 sangliers chassés par an, comprenant 87 territoires de chasse.

Ces deux secteurs sont proches l'un de l'autre et peu de contacts entre les sangliers de ces deux massifs sont décrits par les chasseurs locaux (Figure 16).

Figure 16 : Cartes géographiques des deux zones d'étude (en rouge) du département de l'Aube (géoportail.gouv.fr - ONF).

A gauche, la zone de Rumilly-Chaource (Zone 2) et à droite, la zone de Cunfin-Beaumont (Zone 1). En vert, les forêts domaniales ; en marron, les forêts non domaniales.



4. Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens

i. Critères d'inclusion

Les chiens inclus dans l'étude répondaient aux critères suivants :

- Leurs propriétaires ont donné leur accord après présentation de l'étude par leur vétérinaire, et ont signé une fiche de consentement éclairé ;
- Toutes les races de chiens étaient acceptées ;
- Les mâles et les femelles étaient acceptés (stérilisés ou non) ;
- Les chiens devaient chasser le sanglier et aller au contact avec le sanglier ;
- Les chiens devaient être séronégatifs vis-à-vis de *PrV* avant vaccination.

ii. Critères d'exclusion

Les chiens répondant aux critères suivants ont été exclus de l'étude :

- Les chiens déjà vaccinés dans le passé, avant août 2021, contre la maladie d'Aujeszky ;
- Les chiens testés séropositifs avant la première injection de primo-vaccination (lors de vaccination antérieure inconnue) ;
- Les chiens ayant participé à une session de chasse pendant la saison de chasse 2021-2022, dans un des 2 secteurs de l'étude, avant d'avoir reçu leurs deux injections de primo-vaccination ;
- Les chiens présentant des pathologies graves ou des maladies infectieuses chroniques pouvant potentiellement interférer avec l'acquisition d'immunité ou risquant de réduire leur durée de vie. Ces points ont été appréciés par le vétérinaire ;
- Les chiens âgés de moins de 3 mois.

La liste des chiens susceptibles de participer à l'étude a été obtenue par la FDC10 en se fondant sur les données collectées auprès des chasseurs et vétérinaires.

Ainsi, la population étudiée était constituée des chiens vaccinés avec AUSKIPRA® BK et exposés potentiellement au *PrV* par le biais des sangliers lors des sorties de chasse, réalisées dans deux zones du département de l'Aube ; zones connues pour avoir eu des chiens morts de la maladie d'Aujeszky ces dernières années.

5. Suivi sérologique chez les sangliers des zones d'étude et évaluation de la circulation virale du *PrV*

Pour l'interprétation des résultats obtenus chez les chiens, un suivi sérologique du *PrV* a été réalisé chez les sangliers des deux zones d'étude, avec pour objectifs :

- D'évaluer la circulation du *PrV* chez les sangliers de ces deux zones par la recherche de la glycoprotéine gB sur prélèvement de sang au niveau du sinus rétro-orbital ;
- D'estimer une séroprévalence chez les sangliers.

Les sérums ont été prélevés durant la période de chasse de novembre 2021 à février 2022 jusqu'à l'obtention du nombre souhaité. En effet, pour répondre aux deux objectifs identifiés, il a été supposé une prévalence attendue de 45 %, et, considérant que les populations de sangliers sont estimées à 2 500 individus à Cunfin-Beaumont et à 5 000 à Rumilly-Chaource, il a été calculé qu'il fallait prélever au minimum :

- 10 sérums de sangliers par zone d'étude pour détecter la présence de virus dans la population avec une prévalence limite de 40% et un risque d'erreur de 1% (Toma *et al.*, 2018) ;
- 140 sérums de sangliers par zone d'étude pour estimer la prévalence chez les sangliers avec une précision relative de 20 % (Toma *et al.*, 2018).

Les sérums ont été prélevés chez les sangliers de ces zones, dans la classe des jeunes adultes, à la fin de la session de chasse au moment de la pesée des sangliers. Les sangliers prélevés ont été séparés en deux groupes selon leur âge : 6-12 mois et 12-24 mois. Cette estimation approximative de l'âge a été réalisée par les professionnels de la FDC10 en fonction du poids et de la dentition de l'animal. Les prélèvements ont été réalisés par ces mêmes professionnels au niveau du sinus rétro-orbital des sangliers, à l'aide d'une seringue avec aiguille montée, au moment de la pesée des sangliers après la chasse. Le sang prélevé était ensuite transféré dans un tube sec et identifié à l'aide d'un numéro unique. L'ensemble de ces prélèvements ont été ensuite apportés au laboratoire départemental d'analyses vétérinaires (LDAV) pour leur conservation par congélation. Si la transmission au LDAV prenait plus de 24h, la FDC10 conservait les prélèvements à 4°C.

Des dosages d'anticorps sériques ont été réalisés au LNR de Ploufragan par méthode ELISA de compétition avec détection d'anticorps dirigé contre la glycoprotéine gB du *PrV*. Le test utilisé au laboratoire était le ID Screen® de la marque ID vet® avec un protocole nuit, soit une incubation du sérum de sanglier avec les anticorps du test durant toute une nuit (durée comprise entre 16 et 20 heures). La détection des anticorps anti-gB constitue un témoin de l'exposition au virus par infection naturelle ou par vaccination (sachant que les sangliers ne sont pas vaccinés en France). Ce test permet d'obtenir un pourcentage de compétition et ne quantifie pas les anticorps anti-gB dans le sérum. Pour le protocole nuit, la sérologie est considérée négative si le pourcentage de compétition est supérieur à 40 %, positive s'il est inférieur ou égal à 30 % et douteuse s'il est compris dans l'intervalle]30% ; 40%] (Annexe 5).

6. Mise en œuvre de la vaccination contre *PrV*

i. Description du vaccin utilisé

Le vaccin utilisé dans cette étude et administré aux chiens inclus dans le protocole était le vaccin AUSKIPRA® BK de la firme pharmaceutique HIPRA®. Il s'agit d'un vaccin inactivé, plus précisément une souche Bartha K61 gE négative.

ii. Protocole vaccinal utilisé chez les chiens

La vaccination a été réalisée par des vétérinaires volontaires du département de l'Aube. Au total, sept cliniques ont participé à la vaccination. Les propriétaires des chiens de l'étude devaient les y amener aux dates suivantes :

- J0 : jour de la première injection de primovaccination et première prise de sang (PS1) ;
- J0+3 semaines (entre J21 et J28) : jour de la deuxième injection de primo-vaccination avec deuxième prise de sang (PS2);
- J0+6 semaines (entre J42 et J49) : trois semaines après la deuxième injection de primo-vaccination avec troisième prise de sang (PS3);
- J0+6 mois (J180) : jour du rappel de vaccination avec quatrième prise de sang (PS4).

La campagne de vaccination des chiens a commencé entre mi-août et début septembre 2021 avec un rappel vers février-mars 2022, selon des plannings propres aux cliniques vétérinaires.

Au cours des visites chez le vétérinaire, ce dernier devait effectuer les tâches suivantes :

- Se procurer les doses de vaccin AUSKIPRA® BK directement auprès de HIPRA®, sur la base d'ordonnances ;
- Tenir un registre de l'utilisation de ces doses contenant les coordonnées du propriétaire, le nombre de chiens vaccinés par propriétaire et leur identification, ainsi que le numéro de lot du vaccin administré ;
- Veiller à la bonne conservation du vaccin au réfrigérateur (sous la responsabilité du vétérinaire) ;
- Renseigner avec l'aide du propriétaire une fiche de commémoratifs contenant à minima les informations suivantes (Annexe 6) :
 - Identité du propriétaire ;
 - Identité du chien : numéro de puce électronique (ou tatouage à défaut) ;
 - Race ;
 - Âge ;
 - Poids ;
 - Antécédents de vaccination ;
 - Mode de vie : en meute ou non. Si oui, renseigner le nombre de chiens dans la meute et leur identité ;
 - Lieu de détention (adresse) ;
 - Environnement social : domestique (exemple : salon, cuisine) ou non (exemple : chenil, grange, hangar) ;
 - Type d'alimentation : industrielle (croquettes, pâté) ou ration ménagère ;
 - Lieux de chasse : Z1 ou Z2 ;
 - Consommation d'abats de sangliers : si oui, précision sur le type d'abats (abats digestifs, cœur/trachée/poumon) ;
 - Types de chasse au sanglier auxquels il participe : battue ou autres ;

- Comportement à la chasse : va au mordant (M), reste en retrait (R) et va au ferme (F) ;
- Territoires de chasse au sanglier fréquentés en 2020-2021 et prévus pour 2021-2022, distances avec les territoires de chasse pour lesquels des cas d'Aujeszky ont été recensés ;
- Nombre de chasses auxquelles le chien a participé en 2020-2021 ;
- Bilan de l'examen clinique le jour de la vaccination ;
- Date de la vaccination ;
- Numéro de lot du vaccin ;
- Site d'injection ;
- État de la peau au site d'injection ;
- Réaliser un examen clinique complet ;
- Réaliser des prises de sang avant chaque injection de doses vaccinales à J0, J0+3 semaines, J0+6 semaines et J180 ;
- Vaccination des chiens : à J0, J0+3 semaines et J180 (détails de la vaccination dans la partie suivante).

iii. Conditions d'administration

La vaccination des chiens a été réalisée dans les cliniques vétérinaires volontaires après que le vétérinaire se soit assuré des conditions suivantes :

- Avoir le consentement éclairé du propriétaire ;
- Réalisé examen clinique complet de l'animal confirmant que celui-ci était en mesure d'être vacciné ;
- Réalisé les prises de sang requises (détaillés ultérieurement) ;
- Rempli la fiche de commémoratifs mentionnée ci-dessus (Annexe 6).

Le protocole suivant de vaccination a été appliqué : 2 injections sous cutanées de 1 ml avec un intervalle de 21 jours minimum jusqu'à 28 jours, avant la période d'exposition au risque, puis un rappel 6 mois plus tard. Le site d'injection était au choix du vétérinaire (encolure, cuisse, ...) et pouvait varier entre chaque vaccination et entre chiens.

Le vaccin a été administré de façon à ce que la 2^{ème} injection se fasse au plus tard 15 jours avant le début de la chasse. D'autre part, afin d'éviter toute interférence avec la reproduction, toutes les injections (aussi bien les 2 injections de primo-vaccination que le rappel) devaient se faire au moins 15 jours avant la mise à la reproduction.

7. *Évaluation de la vaccination chez les chiens*

i. Évaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK

L'innocuité du vaccin a été étudiée par le biais d'un recueil d'informations réalisé par la FDC10 auprès des propriétaires de chiens vaccinés, sur les éventuels effets indésirables observés dans les semaines suivant la vaccination, ainsi que par un recueil d'informations réalisé lors des visites vétérinaires. Une fiche de suivi était à compléter par les propriétaires de chiens les jours suivants chaque injection de vaccination : à J0 puis à J0+4h, J1, J2, J3 puis après la deuxième injection de la primo-vaccination (J21) à J21+4h, J22, J23, J24 puis après le rappel (J180) à J180+4h, J181, J182, J183 (Annexe 7). Le vétérinaire réalisait un examen clinique et enregistrait également ses observations sur la fiche de suivi. L'ensemble de ces informations était consigné dans la fiche de suivi pour chaque chien. Une fois complétée, la fiche était ensuite envoyée soit par courrier soit par courriel à la FDC10.

Les informations collectées ont permis d'évaluer les éventuelles réactions locales au point d'injection :

- Présence de démangeaisons ou non ;
- Présence de gonflement ou non : si oui, évaluer le volume du gonflement ;
- Présence de rougeur ou non ;
- Présence de douleur ou non ;
- Présence de chaleur ou non.

Pour les analyses statistiques, le regroupement de ces signes cliniques locaux a été comptabilisé sous l'intitulé « signes locaux ».

Les effets de la vaccination ont également porté sur l'état général de l'animal :

- Comportement : habituel, fatigué/prostré ;
- Appétit : habituel, diminué, augmenté ;
- Selles : consistance habituelle, diarrhées, absence de selles ;
- Présence de vomissement ;
- Présence de difficultés respiratoires ;
- Température rectale.

Si un chien vacciné présentait des signes cliniques même en-dehors des dates de collecte d'information précisées ci-dessus, il devait être présenté au vétérinaire traitant qui devait consigner les faits et les traitements administrés.

Lors d'arrêt précoce du protocole de vaccination, les effets indésirables rapportés antérieurs à l'arrêt du protocole ont été comptabilisés dans les résultats et analyses statistiques.

Pour les analyses statistiques, le regroupement des signes cliniques généraux suivants (comportement, appétit, selles, température rectale ainsi que d'autres signes généraux non décrits sur les fiches de suivi ou rapportés par les propriétaires en dehors des jours suivant l'injection tels que des dégradations de l'état général) a été comptabilisé sous l'intitulé « signes généraux ». Par ailleurs, pour les signes plus graves (incluant vomissement et difficultés respiratoires ainsi que

d'autres signes graves non décrits sur les fiches de suivi ou rapportés en dehors des jours suivant l'injection tels que la polyarthrite), ces derniers ont été classés sous l'intitulé « signes graves ».

Pour l'analyse statistique, un « épisode » pour un signe clinique donné a été défini comme la présence de ce signe clinique dans les heures et/ou jours suivant l'injection vaccinale. Ainsi, si le chien présentait de la démangeaison pendant 2 jours suite à la première injection puis pendant 3 jours à la deuxième, deux épisodes de démangeaison étaient comptabilisés. Le dénombrement pour chaque chien du nombre d'épisodes pour chaque signe clinique donné a été réalisé. Pour le dénombrement des signes locaux, généraux et graves de manière globale, si le chien présentait un ou plus d'épisodes de ce type (ex : un épisode de démangeaison et deux épisodes de rougeur pour les signes locaux), un seul épisode de ce signe clinique était comptabilisé (ici un épisode de signe local). Ainsi pour un chien ayant présenté plusieurs signes cliniques d'une même catégorie (local, général ou grave), un seul épisode du signe clinique de la catégorie concernée sera pris en compte.

De plus, l'effectif de chiens n'ayant présenté aucun épisode, un épisode, deux épisodes, trois épisodes et plus de quatre épisodes pour chaque signe clinique a été comptabilisé.

Pour chaque effet indésirable, il a été étudié le délai d'apparition, soit le temps entre l'injection vaccinale (et ce à chaque date vaccinale) et le temps d'apparition du signe clinique. Ce temps a été divisé en six catégories : dans les 4 heures, 1 jour, 2 jours, 3 jours, plus de 4 jours, ou plus d'un mois après injection ; les semaines et mois ayant été regroupés du fait du très faible nombre d'épisodes concernés. Le délai de résolution ou la durée de l'effet indésirable a également été étudié et classée en six catégories : durée de 1 jour, 2 jours, 3 jours, 4 jours, plus de 5 jours, plusieurs semaines. Cette durée a été mesurée pour chaque épisode d'un signe clinique entre la date d'apparition du signe clinique et sa date de fin si celle-ci était précisée par le propriétaire. En cas de non précision sur ces dates, l'épisode n'a pas été pris en compte (non comptabilisé) pour les mesures de durée.

Ces délais d'apparition et de résolution des signes cliniques ont été calculés sur la moyenne des trois injections vaccinales (deux primo-vaccinations et le rappel).

En cas de mortalité chez des chiens vaccinés, la cause de la mort était recherchée par le biais d'une autopsie au LDAV et une recherche du *PrV* était systématiquement réalisée. Si le chien mort présentait des signes cliniques évocateurs de la rage, un diagnostic rage devait être réalisé en priorité (DGAL, 2013b). La réalisation de ces diagnostics devait être effectuée sur l'encéphale selon le protocole suivant : envoi du demi-encéphale au LNR Rage-Anses Nancy (si absence de contact avec une personne) ou à l'Institut Pasteur (si morsure, griffure ou léchage d'une personne était décrite) et envoi de l'autre demi-encéphale au LNR Anses Ploufragan pour recherche de *PrV*.

ii. *Évaluation de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK*

Les sérums des chiens de l'étude sont issus de prises de sang réalisées par un vétérinaire selon le planning suivant, détaillé précédemment (paragraphe 6.ii.). Les prises de sang ont été réalisées par le vétérinaire lors de visites pour les injections de primo-vaccination (PS1 à J0 afin de vérifier l'absence d'anticorps anti-Aujeszky et PS2 à J0+3 semaines), lors d'une visite supplémentaire à J+6 semaines (PS3) et pour le rappel à J0+180 (PS4).

Les prises de sang ont été réalisées sur deux tubes secs de 5 ml, conservées 30 minutes à température ambiante puis mises à 4-7°C et transportées vers le LDAV sous couvert du froid dans un délai de 24h par un agent de la FDC10, et accompagnées d'une « fiche navette chien » pour identifier l'échantillon. Le LDAV a été chargé de :

- la centrifugation, l'extraction des sérums et la réalisation de trois aliquots contenant 1,5 à 2 ml de sérum ;
- l'identification des aliquots ;
- la congélation et le stockage ;
- l'envoi des prélèvements au LNR ;
- la saisie des informations contenues dans la fiche navette dans un fichier Excel.

La mesure de l'efficacité était approchée de trois façons différentes :

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée par la mesure de la production d'anticorps contre le *PrV* chez les chiens vaccinés, avec un dosage des anticorps sériques anti-gB par méthode ELISA de compétition. Ce dosage a été réalisé au LNR Ploufragan avec le même kit que celui pour les sangliers, soit le kit ID Screen® de ID vet® avec un protocole nuit. De même que pour les sangliers, la sérologie était considérée négative si le pourcentage de compétition est supérieur à 40 %, positive s'il était inférieur ou égal à 30 % et douteuse s'il était compris dans l'intervalle]30 % ; 40 %] (Annexe 5). Les chiens considérés douteux ont été comptabilisés avec les négatifs pour les analyses statistiques.

Ce dosage d'anticorps a été complété par une séroneutralisation sur une sélection de 31 chiens en fin de protocole ; tirés au sort pour 29 chiens et sélectionné pour des raisons particulières pour deux autres chiens (l'un était mort de la maladie d'Aujeszky deux mois après sa prise de sang n°3 et l'autre avait présenté des anticorps anti-gE lors de la quatrième prise de sang). Seulement 31 chiens ont été sélectionnés du fait de raison pratique (temps) et du coût de la technique. Cette séroneutralisation a été réalisée au cours de l'été 2022 pour les prises de sang n°1, 3 et 4 selon la norme NF U 47-010. La séroneutralisation est considérée négative si le titre d'anticorps neutralisants est inférieur à 2, positive si supérieur ou égale à 2 (Annexe 8).

La protection conférée par le vaccin a été étudiée par recensement des cas de MA chez les chiens chassant le sanglier, afin d'évaluer si la population de chiens vaccinés présentait moins de cas que la population de chiens non vaccinés. Pour cela, une sensibilisation des propriétaires de chiens chassant dans ces zones mais ne participant pas à l'étude, et de leurs vétérinaires, à la déclaration des cas de mortalité avec suspicion d'Aujeszky et à l'envoi systématique de ces cadavres au LDAV10 pour autopsie et analyse de confirmation au LNR, a été réalisée au cours de la saison de chasse 2021-2022.

Enfin, une recherche d'anticorps anti-gE par méthode ELISA de compétition chez les chiens vaccinés a été réalisée au LNR de Ploufragan. Le test utilisé au laboratoire était le ID Screen® de la marque ID vet® avec un protocole nuit, soit une incubation du sérum de chien avec les anticorps du test durant toute une nuit (durée comprise entre 16 et 20 heures). Le vaccin utilisé étant délété gE (gE négatif), la présence de ces anticorps signalait donc un contact avec le virus responsable de la maladie Aujeszky selon la « stratégie DIVA » (Différentiation des animaux infectés et des animaux vaccinés). De même que pour gB, ce test permet d'obtenir un pourcentage de compétition et ne quantifie pas les anticorps anti-gE dans le sérum. Pour le protocole nuit, la sérologie est considérée

négative si le pourcentage de compétition est supérieur à 70 %, positif s'il est inférieur ou égal à 60 % et douteux si compris dans l'intervalle]60 % ; 70 %] (Annexe 9). La protection conférée par le vaccin serait avérée si des chiens correctement vaccinés étaient gE positifs mais sans signes cliniques (ou, à défaut, avec signes cliniques mais qui avec une guérison sans séquelles suite à l'infection).

C. Analyses statistiques

Les données descriptives ont été exprimées avec l'effectif n et l'effectif total N , la fréquence assortie du pourcentage, arrondies au dixième supérieur, ou la médiane assortie de la distance interquartile, de la valeur minimale et de la valeur maximale lorsque cela était pertinent. Les tests statistiques et l'analyse de survie ont été réalisés grâce au logiciel de statistique d'Excel et au site Internet BiostatGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests>).

La méthode de la droite de Henry a été utilisée afin de visualiser la distribution de données et s'assurer que celles-ci suivaient une loi normale. Les tests suivants ont été utilisés : test du χ^2 lorsque les variables étaient qualitatives voire test exact de Fisher pour des effectifs faibles, le test de Student lorsqu'une des variables était quantitative et suivait une loi normale, le test de Mann-Whitney lorsque la distribution n'était pas normale, le test de McNemar pour séries appariées avec une variable qualitative et le test de Student pour séries appariées lorsqu'une des variables était quantitative et suivait une loi normale et le test des rangs signés de Wilcoxon lorsque la distribution n'était pas normale, le test de corrélation de Spearman pour les variables quantitatives et ne suivant pas une loi normale.

Les associations ont été considérées comme significatives dès lors que le degré de signification p était inférieur à 0,05 avec un risque d'erreur connu de 5 %.

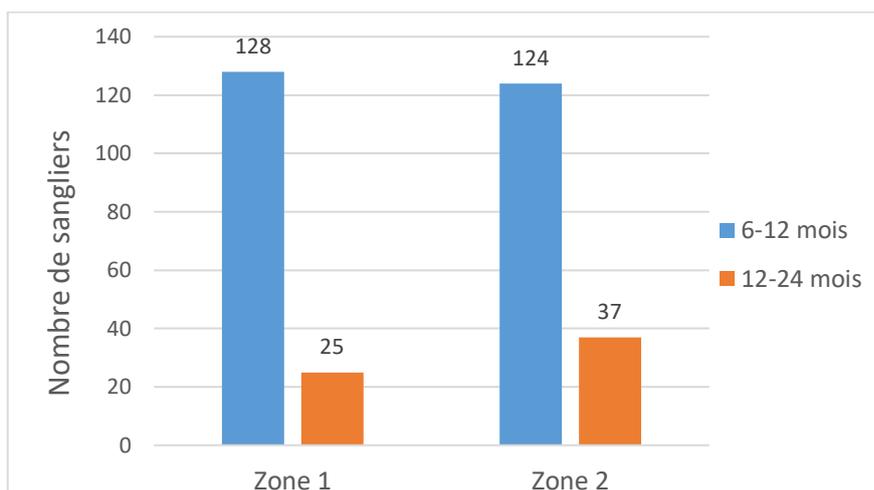
III. Résultats

A. Analyse descriptive des échantillons de l'étude

1. Description de l'échantillon de sangliers

Au total, 328 sangliers ont été retenus pour l'étude avec 160 sangliers dans la zone 1 et 168 dans la zone 2. L'âge des sangliers prélevés était majoritairement compris dans la classe d'âge des 6-12 mois ($n=128$ pour Z1 soit 76 % des sangliers prélevés ; $n=124$ pour Z2, soit 78 % des sangliers prélevés) que dans la catégorie d'âge des 12-24 mois ($n=25$, 16 %, pour Z1 et $n=37$, 22 %, pour Z2) (Figure 17).

Figure 17 : Effectifs de sangliers en fonction de la zone d'étude et de la catégorie d'âge



2. Description de l'échantillon des chiens vaccinés

Au début de l'étude, 159 chiens répondaient aux critères d'inclusion, pour 62 propriétaires. Leurs caractéristiques épidémiologiques sont présentées dans le Tableau 4. Parmi ces 159 chiens, les informations suivantes (sexe, âge, poids, race, zone d'étude, nombre de chasses dans l'année 2020-2021, comportement à la chasse, consommation de sangliers et nombre de chiens dans la meute) étaient connues pour seulement 135 chiens.

Les chiens inclus dans l'étude étaient d'âge moyen (médiane [1^{er} quartile, 3^e quartile]) = 5 ans [3 ; 8] avec un poids corporel variable (20 kg [12 ; 25]), avec une mixité proche (46 % de femelles, 36 % de mâles, le sexe n'étant pas renseigné pour 18 % des chiens de l'étude). Les races majoritairement représentées étaient des croisés (n= 19, 14%) et des races de chiens de chasse avec en tête les Kopov (n=14, 10 %), les bassets des Alpes (n=9, 6 %) et les griffons fauves de Bretagne (n=7, 5 %). Ces chiens étaient répartis en deux zones citées précédemment de la manière suivante : zone 1 (n=78, 58 %), zone 2 (n=33, 24 %), zone non renseignée (n=48, 30 %) avec des tailles de meute moyennes (4 chiens [2 ; 7]), sans différence de taille de meute entre zones. Le nombre de chasses auxquelles ont participé les chiens au cours de l'année 2020-2021 était variable (30 [20 ; 40]), avec un comportement à la chasse majoritairement en contact avec les sangliers : M (n=52, 49 %), F (n=72, 68 %) contre les chiens en retrait (n=22, 21 %), sachant que certains chiens étaient renseignés par leur propriétaire dans plusieurs types de catégories. La majorité des chiens suivis ne consommaient pas d'abats de sangliers (n=94, 71 %). Du fait d'une perte de vue de nombreux chiens ou un manque de renseignement par les propriétaires de chiens, certaines informations n'ont pas pu être collectées (nombre variable selon le type d'informations).

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques à J0 des chiens de l'échantillon

Variable	
Sexe, n (%)	
Femelle	63 (46 %)
Mâle	48 (36 %)
Non renseigné	48 (36 %)
Age (années)	5 [3 ; 8]
Poids (kg)	20 [12 ; 25]
Race, n (%)	
Croisé	19 (14 %)
Kopov	14 (10 %)
Basset des Alpes	9 (6 %)
Griffon fauve de Bretagne	7 (5 %)
Fox terrier	6 (4 %)
Rouge de Bavière	6 (4 %)
Autres	46 (34 %)
Non renseigné	52 (32 %)
Zones d'étude	
Zone 1	78 (58 %)
Zone 2	33 (24 %)
Non renseigné	48 (30 %)
Nombre de chasses 20-21	30 [20 ; 40]
Comportement à la chasse	
Va au mordant (M)	52 (49 %)
Va au ferme (F)	72 (68 %)
Reste en retrait (R)	22 (21 %)
Non renseigné	53 (33 %)
Consommation d'abats	
Oui	17 (13 %)
Non	94 (71 %)
Non renseigné	48 (30 %)
Nombre de chiens dans la meute	4 [2 ; 7]

B. Estimation de la circulation virale du PrV chez les sangliers dans le département de l'Aube

Comme cité précédemment, la circulation virale de *PrV* a été évaluée chez les sangliers par dosage des anticorps sériques anti-gB par la méthode ELISA de compétition sur des prélèvements réalisés au niveau du sinus rétro-orbital.

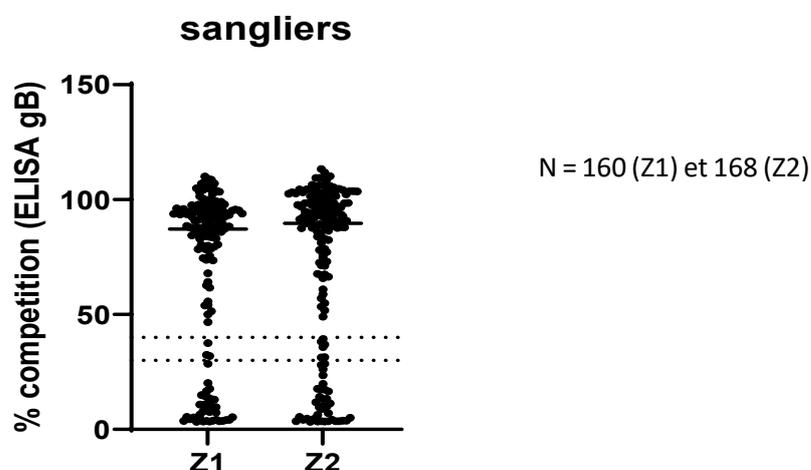
1. Estimation de la séroprévalence chez le sanglier par zone d'étude

Dans la Z1 et la Z2 respectivement, la séroprévalence de *PrV* était de 23,1 % et 22,0 % (Tableau 5 et Figure 18). Pour toutes zones confondues, la séroprévalence estimée de *PrV* pour le département de l'Aube était de 22,6 % (74/328).

Tableau 5 : Séroprévalence du *PrV* chez les sangliers selon les deux zones d'étude Z1 et Z2

	Zone 1	Zone 2
Négatif (n)	75 % (120)	74,4 % (125)
Douteux (n)	1,8 % (3)	3,6 % (6)
Positif (n)	23,1 % (37)	22,0 % (37)

Figure 18 : Répartition du pourcentage de compétition pour gB chez les sangliers en fonction des zones d'étude (N étant l'effectif total par zone)



Afin de vérifier si la séropositivité des sangliers pouvait être influencée par la zone d'étude, le degré de significativité a été estimé par un test exact de Fisher. La proportion de sangliers séropositifs parmi les sangliers de la zone 1 (23,1 %) n'était pas significativement différente de la proportion de séropositifs chez les sangliers de la zone 2 (22,0 %) ($p=0,66$), au risque d'erreur β inconnu. Ainsi, dans l'échantillon des sangliers prélevés, il n'existait pas d'association significative brute entre la zone d'étude et l'infection par le *PrV*.

2. Estimation de la séroprévalence chez le sanglier par catégorie d'âge

Par ailleurs, la séroprévalence de *PrV* a également été estimée en fonction de la catégorie d'âge des sangliers : 19,0 % des sangliers entre 6-12 mois étaient séropositifs contre 44,8 % pour les 12-24 mois (Tableau 6).

Tableau 6 : Séroprévalence de *PrV* chez les sangliers selon les catégories d'âge

	6 – 12 mois	12 – 24 mois
Négatif (n)	81,0 % (200)	55,2 % (32)
Douteux (n)	2,0 % (5)	6,9 % (4)
Positif (n)	19,0 % (47)	44,8 % (26)

Afin de vérifier si l'âge pouvait influencer la séropositivité des sangliers à *PrV*, le degré de significativité a été estimé par un test exact de Fisher. La proportion de sangliers séropositifs parmi les sangliers âgés de 6 à 12 mois (19,0 %) était significativement différente de la proportion de séropositifs les sangliers âgés de 12 à 24 mois (44,8 %) ($p=0,00005$), avec un risque d'erreur α de 5 %. Ainsi, dans l'échantillon, la proportion de sangliers séropositifs était plus faible parmi les sangliers âgés de 6 à 12 mois que parmi les sangliers de 12 à 24 mois, avec un odds ratio (OR) de 2,5.

Dans l'échantillon de sangliers prélevés, la séroprévalence de *PrV* chez les sangliers était de 23,1 % pour la zone 1 et de 22,0 % pour la zone 2 avec, pour toutes zones confondues, une séroprévalence de 22,6 %.

De plus, dans l'échantillon de sangliers prélevés, l'infection par le *PrV* était 2,5 fois plus fréquente parmi les sangliers de 12-24 mois que parmi ceux de 6-12 mois. Aucune association significative brute n'a été constatée entre la zone d'étude et l'infection par le *PrV* pour les sangliers.

Par ailleurs, parmi les sérums obtenus, 22 étaient hémolysés soit 6,7 % des sérums de sangliers.

C. Evaluation de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse dans le département de l'Aube

1. Recensement des effets indésirables suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK

i. Etude de la fréquence des signes cliniques

Au début de l'étude, 159 chiens de 62 propriétaires étaient suivis. À la fin de l'étude, les données sur les effets indésirables ont été collectées pour 90 chiens. En effet, 69 chiens ont abandonné l'étude en cours pour diverses raisons : ont été perdus de vue (sans prise de sang ni

renseignements, n=19), n'ont pas communiqué les effets indésirables de leurs chiens malgré les relances effectuées (n=35), changement d'avis du propriétaire (n=6) ou apparition d'affections empêchant la vaccination ou la chasse (telles que des dégradations de l'état général (n= 3), des polyarthrites (n=2), une gestation (n=1), des crises épileptiques (n=1), un accident de chasse (n=1), une torsion d'estomac (n=1)). Les effets indésirables antérieurs à l'arrêt du protocole de vaccination ont été comptabilisés dans les résultats et analyses statistiques. Par ailleurs, lors du rappel à J180, de nombreux effets indésirables n'ont pas été rapportés (n=42 en moyenne).

Les effets indésirables ont été recensés pour obtenir les données d'effectifs et de fréquence, présentés sur le tableau 7 et les Figures 19, 20 et 21.

Les signes cliniques les plus observés dans les heures et jours suivant chaque injection de vaccination étaient (en fonction du nombre de chiens touchés par au moins un épisode au cours de l'étude) : un gonflement au niveau du site d'injection (22,2 %, n=20), un changement de comportement avec prostration (18,9 %, n=17), de la chaleur au niveau du site d'injection (13,3 %, n=12), puis une variation de l'appétit (soit augmenté soit diminué) (12,2 %, n=11). Avec une moindre fréquence, d'autres signes cliniques ont été recensés tels que des modifications des selles (7,8 %, n=7) qui correspondait à une absence d'émission de selles pour tous les chiens concernés, de la douleur au site d'injection (5,6 %, n=5), des vomissements (4,4 %, n=4), des difficultés respiratoires (3,3 %, n=3), d'autres signes généraux (ici jetage nasal et polyurie-polydipsie ; 3,3 %, n=3) et d'autres signes graves (ici douleur aux postérieurs, hémorragies et polyarthrite ; 3,3 %, n=3), de la rougeur au site d'injection (2,2 %, n=2), des démangeaisons au site d'injection (1,1 %, n=1) et de l'hyperthermie (1,1 %, n=1).

Ainsi, suite à une injection de vaccination ont été observés majoritairement des signes locaux (34,4 %, n=31), puis des signes généraux (31,1 %, n=28), et enfin dans certains cas des signes graves (11,1 %, n=10). Pour tous les signes cliniques locaux et signes cliniques généraux, il est à noter une résolution (guérison) pour chaque événement pour chaque animal. Concernant les signes graves, les trois chiens ayant eu des difficultés respiratoires présentaient des phases de tachypnée auto-résolutives ; les épisodes d'hyperthermie se sont résolus dont un suite à un traitement antibiotique pendant huit jours (date de résolution de l'hyperthermie non connue), et les cinq chiens ayant eu des vomissements ont présenté un épisode auto-résolutif. Un chien a présenté de l'hématochézie ainsi que des pertes hémorragiques quatre jours après sa vaccination. Son état s'est résolu après hospitalisation et traitement à base de vitamines K1 pendant trois semaines. Un autre chien a présenté une polyarthrite, résolue suite une hospitalisation.

Tableau 7 : Effectifs et fréquence des signes cliniques observés chez les chiens suite à la vaccination contre la maladie d'Aujeszky à l'aide du vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe

	Gonflement	Chaleur	Douleur	Rougeur	Démangeaison	Signes locaux
Proportion de chiens touchés (effectif/total)	22,2 % (20/90)	13,3 % (12/90)	5,6 % (5/90)	2,2 % (2/90)	1,1 % (1/90)	34,4 % (31/90)

	Comportement	Appétit	Selles	Autres signes généraux	Température	Signes généraux
Proportion de chiens touchés (effectif/total)	18,9 % (17/90)	12,2 % (11/90)	7,8 % (7/90)	3,3 % (7/90)	1,1 % (1/90)	31,1 % (28/90)

	Vomissement	Difficultés respiratoires	Autres signes graves	Signes graves
Proportion de chiens touchés (effectif/total)	4,4 % (4/90)	3,3 % (3/90)	3,3 % (3/90)	11,1 % (10/90)

Les chiens ont été classés selon le nombre d'épisodes qu'ils ont présenté (tous épisodes confondus), par ordre décroissant : 45,6 % des chiens n'ont présenté aucune réaction au cours des jours suivant les injections vaccinales (n=41) ; 30,0 % des chiens ont présenté un épisode de signes cliniques (n= 27) ; 14,4 % des chiens ont présenté deux épisodes de signes cliniques (n=13) ; 7,8 % des chiens ont présenté trois épisodes de signes cliniques (n=7) ; 2,2 % des chiens ont présenté quatre épisodes ou plus de signes cliniques (n=2). Ces résultats sont représentés plus en détails pour chaque signe clinique sur les Figures 19, 20 et 21.

Figure 19 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique local présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK

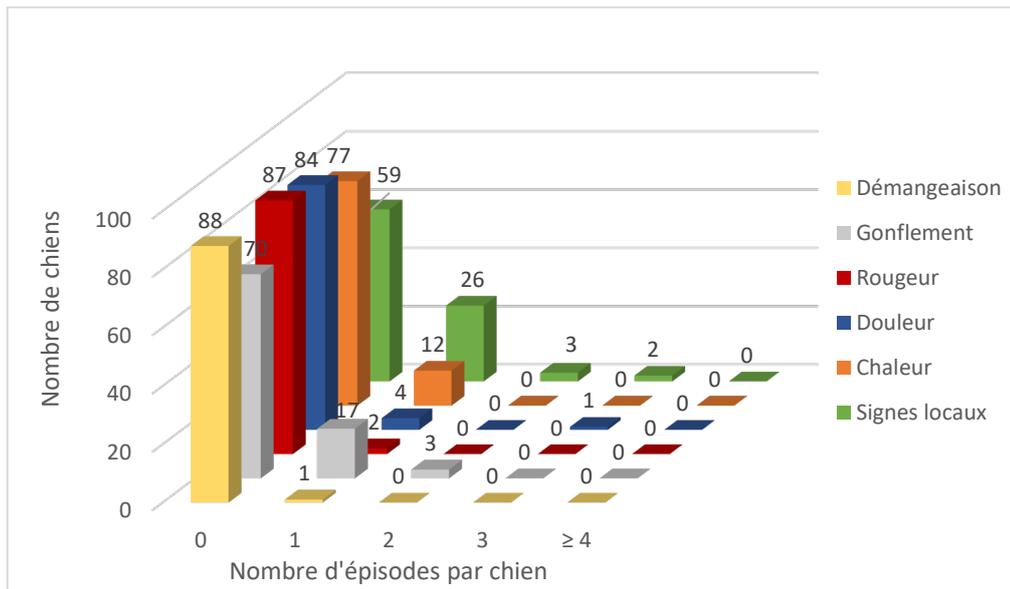


Figure 20 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique général présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK

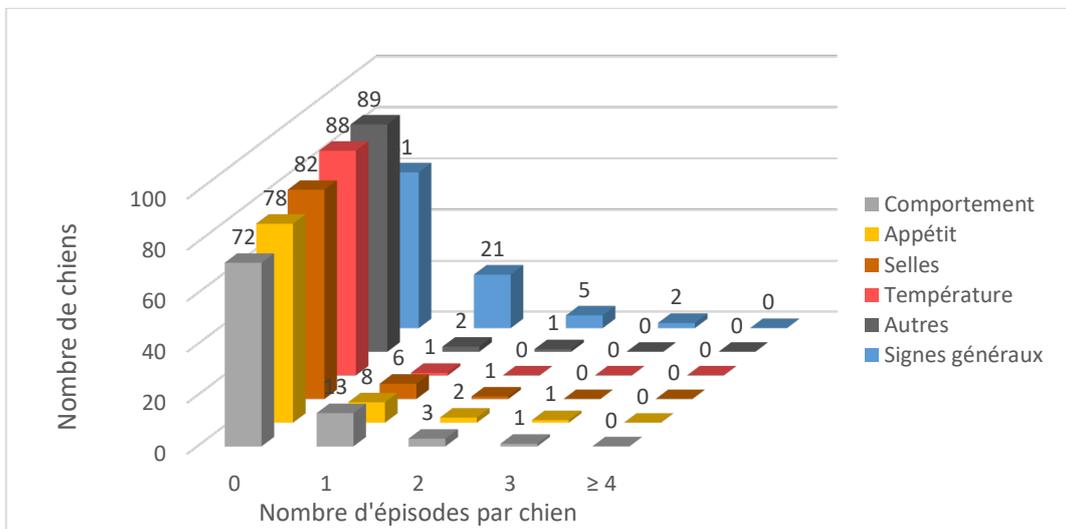
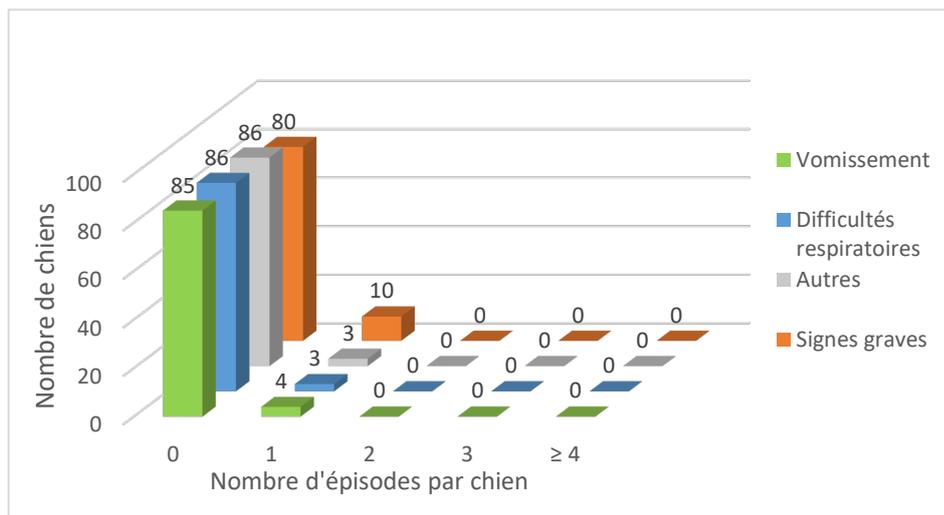


Figure 21 : Nombre d'épisode(s) de chaque signe clinique grave présenté par les chiens de l'étude suite à une injection de vaccin AUSKIPRA® BK



ii. Effet de certaines variables sur l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK

Grâce à différents tests statistiques, l'événement de présenter un signe clinique a été comparé aux variables suivantes : sexe, âge, poids.

▪ Sexe

À l'aide du test exact de Fisher, ou du test du Chi² selon les effectifs, la proportion de chiens ayant présenté au moins un épisode d'un signe clinique donné parmi les chiens mâles a été comparée à la proportion de chiens ayant présenté au moins un épisode de signe clinique donné parmi les chiens femelles (Annexe 10).

L'apparition de signe clinique (respectivement locaux, généraux et grave) suite aux injections vaccinales du vaccin AUSKIPRA® BK n'était pas significativement différente selon le sexe des chiens vaccinés (mâle ou femelle), au risque d'erreur β inconnu.

▪ Âge

La distribution de l'âge chez les chiens de l'échantillon ne suivant pas une loi normale (déterminée par la méthode de la droite de Henry), un test de Mann-Whitney a été effectué avant de comparer la présence d'un signe clinique selon l'âge du chien (Annexe 11). Un test exact de Fisher a également été réalisé pour comparer les catégories d'âge suivantes : ≤ 1 an,]1-3] ans, [4-7] ans, ≥ 8 ans (Annexe 12).

La médiane de l'âge des chiens ayant présenté au moins un épisode clinique suite à la vaccination n'était pas significativement différente de la médiane de l'âge des chiens n'ayant

présenté aucun épisode clinique suite à la vaccination. Par ailleurs, toutes les valeurs de p obtenues par le test de Fisher pour les catégories d'âge sont supérieures à 0,05.

Ainsi, l'observation de signe clinique suite aux injections vaccinales n'était pas significativement différente selon l'âge des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

- Poids

La distribution du poids chez les chiens de l'échantillon ne suivant pas une loi normale, un test de Mann-Whitney a été utilisé avant de comparer la présence d'un signe clinique selon le poids du chien (Annexe 13). Un test exact de Fisher a également été réalisé pour comparer les trois catégories de poids suivantes : < 12 kg, [12-24] kg, \geq 25 kg (Annexe 14).

Les médianes de poids des chiens ayant présenté au moins un épisode de douleur, de prostration ou de modification d'appétit étaient significativement plus faibles que les médianes des poids des chiens n'ayant présenté aucun épisode pour ces mêmes signes cliniques cités (respectivement $p=0,019$, $p=0,011$ et $p=0,019$). Ainsi, dans notre étude, les chiens de plus faible poids ont présenté davantage d'épisodes de douleur, prostration ou de modification d'appétit que les chiens de poids plus élevé, avec un risque d'erreur de 5 %.

Pour les autres signes cliniques, la médiane du poids des chiens ayant présenté au moins un épisode clinique donné n'était pas significativement différente de la médiane du poids des chiens n'ayant présenté aucun épisode clinique suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, à un risque d'erreur β inconnu.

Pour le poids par catégorie, les chiens pesant moins de 12 kg présentaient plus de douleur et plus de prostration suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK que les chiens pesant plus de 12 kg (respectivement $p=0,003$ et $p=0,020$). L'observation de signe clinique suite aux injections vaccinales, hors douleur et prostration, n'était pas significativement différente selon le poids des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

2. Délai d'apparition des effets indésirables suite à vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK

Il a également été étudié le délai d'apparition pour chaque signe clinique (Figures 22, 23 et 24). Concernant les signes locaux et plus précisément pour les démangeaisons, gonflements, douleurs et chaleurs, la majorité de ces signes cliniques apparaissaient en quelques heures suite à l'injection : 50 %, 57,1 % et 75 %. Tous les cas de rougeur ($n=2$ chiens) sont apparus un jour après la vaccination. Pour les autres signes cliniques locaux, il y a eu un cas d'abcès apparu deux jours après vaccination et un cas d'hématome apparu huit jours après. Globalement pour les signes cliniques locaux, 55,8 % des effets indésirables apparaissaient dans les heures suivant l'injection et 86 % dans les deux jours après vaccination (Figure 22).

Concernant les signes cliniques généraux, la majorité des signes cliniques de modification de comportement, d'appétit, de selles apparaissaient en quelques heures suite à l'injection : respectivement 76,2 %, 53,3 % et 100 %. Pour les autres signes cliniques généraux, il y a eu trois cas de jetage nasal ainsi qu'un cas de polyurie-polydipsie apparus tous quelques heures après

vaccination. Le cas d'hyperthermie a été observé deux jours après vaccination. Globalement, les signes cliniques généraux apparaissent à 94 % dans les 24h après l'injection vaccinale. De plus, tous les signes cliniques généraux étaient observés dans les trois jours après vaccination (Figure 23).

Concernant les signes cliniques graves, la majorité des cas de vomissements (n=4 chiens) et de difficultés respiratoires (n=3) apparaissaient le jour suivant l'injection : respectivement 50 % et 100 %. Pour les autres signes cliniques généraux, il y a eu un cas de douleur au niveau des postérieurs un jour après l'injection, un cas d'hématochézie quatre jours après et un cas de polyarthrite environ trois mois après. Globalement, les signes cliniques graves apparaissaient à 77,8 % dans les deux jours suivant l'injection vaccinale (Figure 24).

Les délais d'apparition des signes étaient globalement similaires pour les deux primo-vaccinations mais non comparables au rappel à J180 car le nombre d'épisodes de signe clinique était insuffisant du fait de nombreuses données manquantes.

Figure 22 : Proportion de signe clinique local selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK

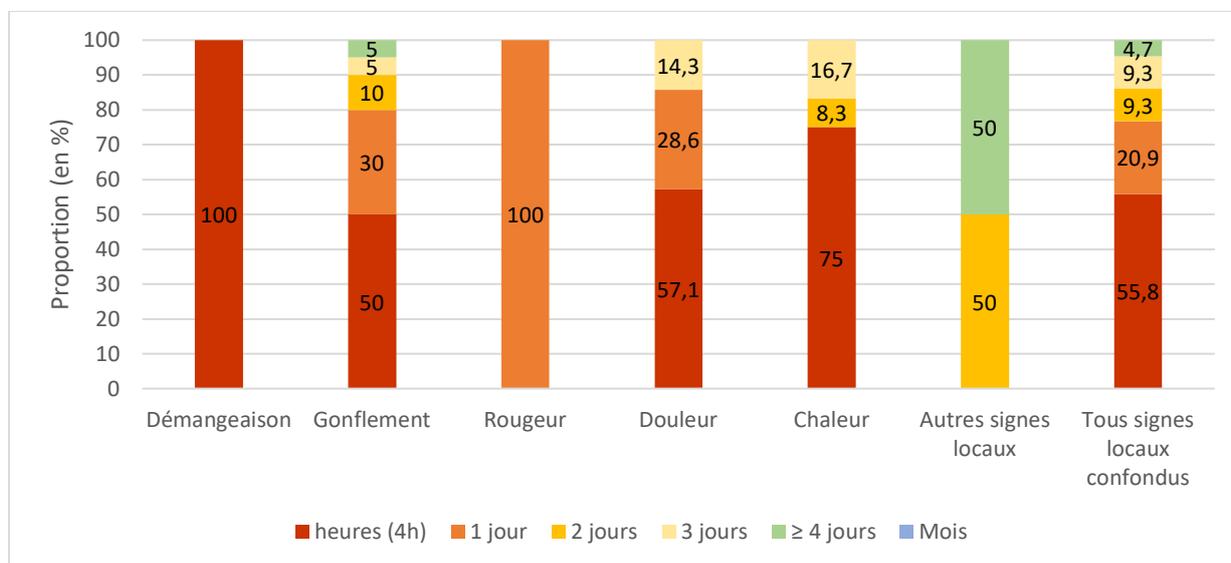


Figure 23 : Proportion de signe clinique général selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK

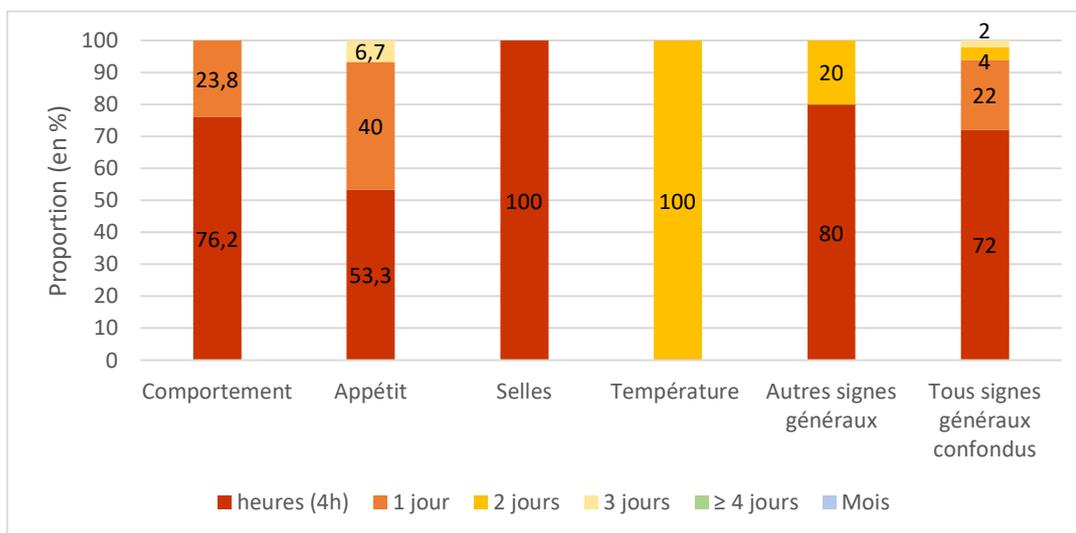
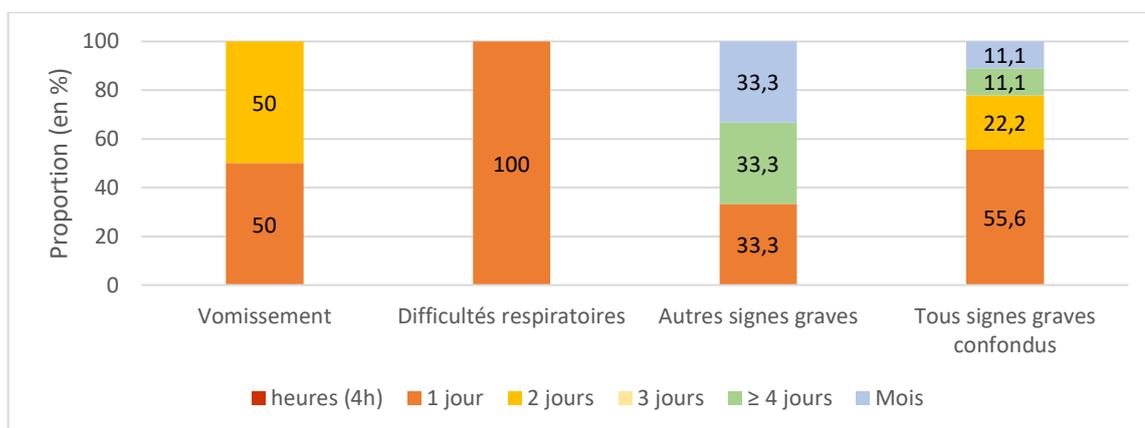


Figure 24 : Proportion de signe clinique grave selon leur délai d'apparition suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK



3. Durée des effets indésirables suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK

La durée de chaque signe clinique a également été estimée (Figures 25, 26 et 27). Concernant les signes locaux et plus précisément pour les gonflements et douleurs, la majorité de ces signes cliniques disparaissaient un jour après leur apparition, respectivement 42,9 % et 100 %. La majorité des signes de chaleur (83,3 %) se résolvait dans les deux jours après apparition. Pour les cas de démangeaisons et rougeurs, une résolution de tous les épisodes a été observée trois jours après apparition. Globalement, pour les signes cliniques locaux, 83,3 % des effets indésirables se sont ainsi résolus dans les trois jours après apparition. Un seul cas de gonflement a duré six jours (Figure 25).

Concernant les signes généraux et plus précisément les modifications de comportement et de selles suite à une injection vaccinale, la majorité voire l'ensemble de ces signes cliniques se sont résolus un jour après leur apparition : respectivement 57,1 % et 100 %. La majorité des cas de

modification d'appétit (73,4 %) ont disparu dans les deux jours après apparition. Pour le cas d'hyperthermie, ce dernier s'est résolu en deux jours. Les autres signes cliniques généraux que sont jetages nasaux et épisodes de polyurie-polydipsie se sont tous résolus au bout d'un jour. Globalement, pour les signes cliniques généraux, 90 % des effets indésirables disparaissaient dans les trois jours après apparition. Seuls cinq cas de modification de comportement ou d'appétit ont duré quatre jours (Figure 26).

Concernant les signes graves et plus précisément pour les vomissements, difficultés respiratoires et autres signes graves, la majorité voire l'ensemble de ces signes cliniques se sont résolus un jour après leur apparition : respectivement 75 %, 100 %. Tous les signes cliniques graves de vomissements et difficultés respiratoires avaient disparu dans les deux jours après apparition. Pour les autres signes cliniques graves (douleur aux postérieurs, hématochézie et polyarthrite), il est noté une résolution de durée variable, respectivement en un jour, plus de 5 jours et en semaines (Figure 27).

Les durées des signes étaient comparables pour les deux primo-vaccinations mais non comparables au rappel à J180 car le nombre d'épisodes de signe clinique était insuffisant du fait de nombreuses données manquantes.

Figure 25 : Proportion de signe clinique local selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution)

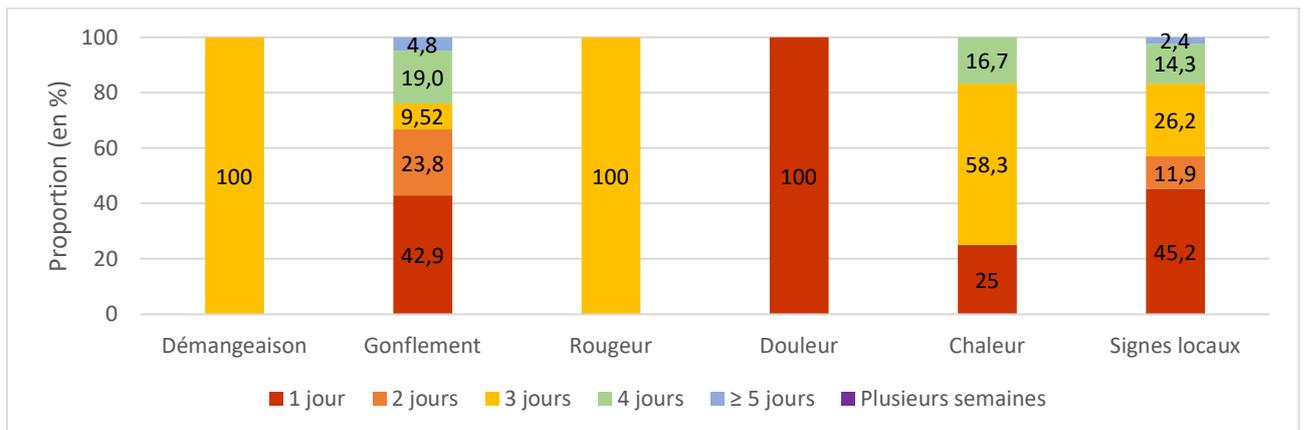


Figure 26 : Proportion de signe clinique général selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution)

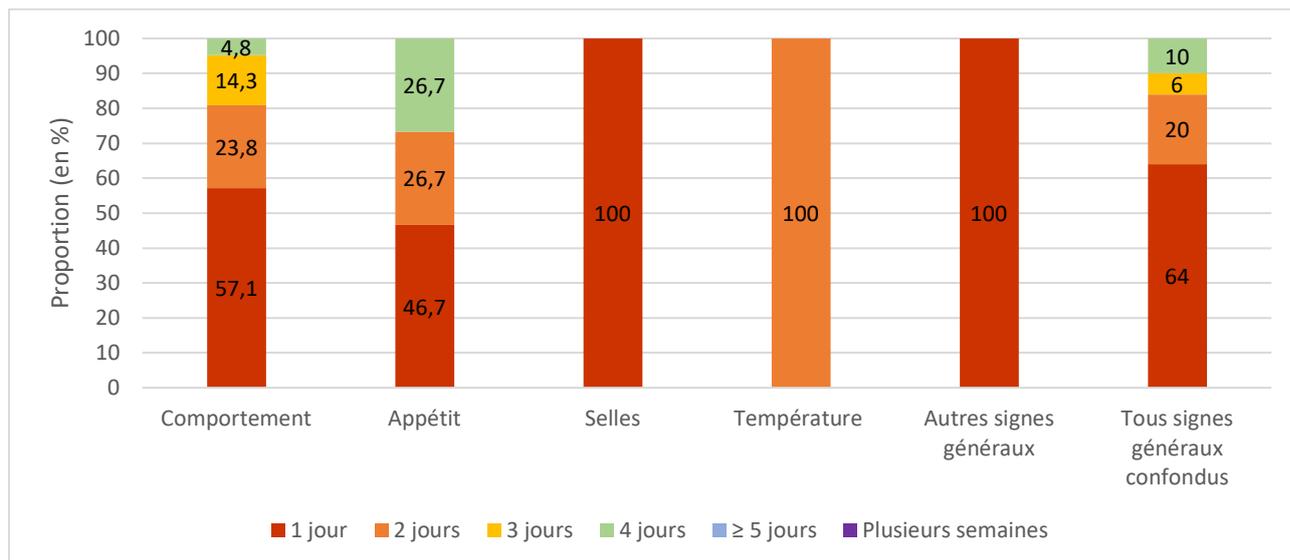
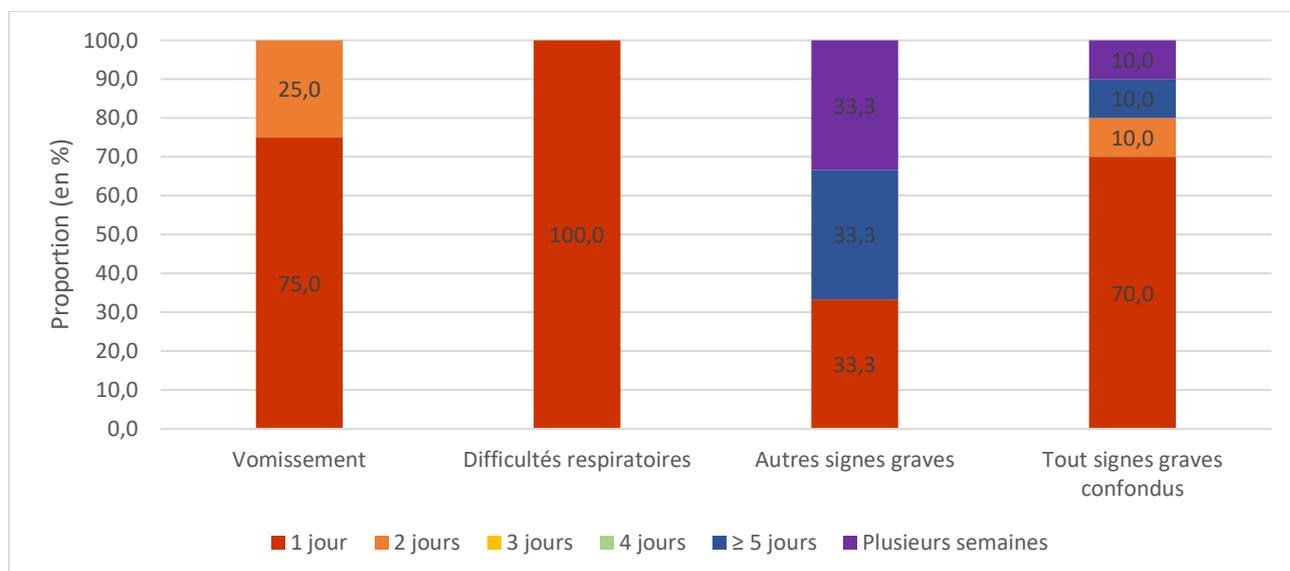


Figure 27 : Proportion de signe clinique grave selon leur durée de maintien suite à une injection vaccinale de AUSKIPRA® BK (délai l'apparition du signe et sa résolution)



4. Synthèse sur les effets indésirables chez le chien suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK

Ainsi, 34,4 % (n=31) des chiens de l'étude ont présenté des signes locaux au site d'injection du vaccin AUSKIPRA® BK, avec majoritairement un gonflement (22,2% des chiens, n=20), de la chaleur (13,3 %, n=12) et de la douleur (5,6 %, n=5) au site d'injection ; 31,1 % (n=28) des chiens ont présenté des signes d'atteinte de l'état général avec en majorité une baisse de forme (18,9 %, n=17) et une modification de l'appétit (12,2 %, n=11) dans les jours suivant l'injection ; 11,1 % (n=10) des chiens ont présenté des signes graves avec des vomissements (4,4 %, n=4) et des difficultés respiratoires (3,3 %, n=3) avec résolution de ces deux derniers signes pour tous les chiens

concernés. Des épisodes d'hématochézie (n=1), polyarthrite (n=1) et de douleur aux postérieurs (n=1) ont été également rapportés.

Par ailleurs, 45,6 % (n=41) des chiens de l'étude n'ont présenté aucun signe clinique suite aux injections vaccinales, que ce soit local, général ou grave et quel que soit l'injection.

Concernant le délai d'apparition des signes cliniques, 86 % des signes cliniques locaux apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution en trois jours pour 83,3 % d'entre eux. Pour les signes cliniques généraux, 77,8 % apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution en trois jours pour 90 % de ces effets indésirables. Enfin 77,8 % des signes cliniques graves apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution à 80,0 % en trois jours. Les signes cliniques étaient comparables en termes de délai d'apparition et de résolution pour les deux premières injections vaccinales (données manquantes au rappel à J180).

D. Évaluation de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse dans le département de l'Aube

1. Dosage des anticorps sériques anti-gB

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée dans un premier temps par la mesure de la production d'anticorps contre le PrV chez les chiens vaccinés avec dosage des anticorps sériques anti-gB par méthode ELISA de compétition. Pour rappel, la sérologie est considérée négative si le pourcentage de compétition est supérieur à 40%, positive si $\leq 30\%$ et douteuse si compris dans l'intervalle]30% ; 40%]. Les prises de sang pour le dosage des anticorps anti-gB ont été réalisées, avant injection vaccinale si réalisée, aux dates suivantes :

- J0 : jour de la première injection de primovaccination (PS1) ;
- J0+3 semaines (entre J21 et J28) : jour de la deuxième injection de primo-vaccination (PS2);
- J0+6 semaines (entre J42 et J49) : 3 semaines après la deuxième injection de primo-vaccination (PS3) ;
- J0+6 mois (J180) : jour du rappel de vaccination (PS4).

i. Fréquence de chiens positifs en anticorps anti-gB

Au début de l'étude, 159 chiens de 62 propriétaires étaient suivis. À la fin de l'étude, 140 chiens ont été prélevés pour leur sérum. En effet, 19 chiens ont abandonné l'étude en cours pour diverses raisons : suite à un changement d'avis du propriétaire (n=14) ou raison inconnue (n=5). Par ailleurs, pour raisons médicales (abattement (n=1), crises épileptiques (n=1), polyarthrite (n=1), gestation (n=1), polyurie-polydipsie (n=1), décès (n=2)) ou personnelles (arrêt de la chasse (n=2), refus par le vétérinaire traitant (n=7)), 16 chiens de l'étude n'ont pas eu le rappel vaccinal à J180. Parmi ces chiens, 14 chiens ont été prélevés à PS4 : 13 chiens n'ont pas eu leur rappel à 6 mois et un chien n'a pas eu de deuxième primo-vaccination.

Les quatre prises de sang (PS1, PS2, PS3, PS4) ont été réalisées sur 139 chiens de l'étude et les résultats sont décrits dans le Tableau 8 et les Figures 28, 29 et 30. La distribution des résultats des anticorps anti-gB suivait une loi normale. Les proportions de chiens séropositifs en anticorps anti-gB ont été comparées entre elles à l'aide du test de McNemar, en considérant les douteux comme négatifs (Tableau 9).

Les proportions de chiens séropositifs vis à vis des anticorps anti-gB étaient significativement différentes entre la prise de sang n°1 (1,4%) et les prises de sang n°2,3 et 4 (respectivement 92,9% ($p=3,1 \times 10^{-29}$), 100 % ($p=2,0 \times 10^{-31}$), et 97,7 % ($p=1,5 \times 10^{-30}$)). Ces proportions étaient également significativement différentes entre la prise de sang 2 et 3 (92,9% contre 100% ($p=4,4 \times 10^{-3}$)). Ainsi, il y a une différence significative en Ac anti-gB entre avant la première injection de primo vaccination et après vaccination. Il est à noter que tous les chiens, à l'exception de deux, étaient séronégatifs en Ac anti-gB avant la vaccination (PS1). A l'exception de ces deux chiens, 138 chiens deviennent séropositifs en Ac anti-gB suite à la première prise vaccinale et le restent jusqu'au rappel à six mois.

En effet, les pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gB diminuent fortement à la première injection passant de 71,30 % en moyenne à 13,32 % et restant en dessous du seuil de 30 % de positivité les six mois suivants.

Tableau 8 : Pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gB obtenus pour les quatre prises de sang réalisées sur des chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK

	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4
Médiane	72,84 %	10,95 %	4,41 %	3,91 %
Distance Q1-Q3	[6,27 ; 79,34] %	[6,58 ; 17,11] %	[3,81 ; 5,57] %	[3,51 ; 5,67] %
Moyenne	71,30 %	13,32 %	5,37 %	6,79 %
Intervalle de confiance à 95%	[6,99 ; 73,61] %	[1,74 ; 14,89] %	[4,88 ; 5,87] %	[5,43 ; 8,15] %

Figure 28 : Pourcentage de compétition pour les anticorps anti-gB aux quatre prises de sang pour les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK (la moyenne est symbolisée par une croix)

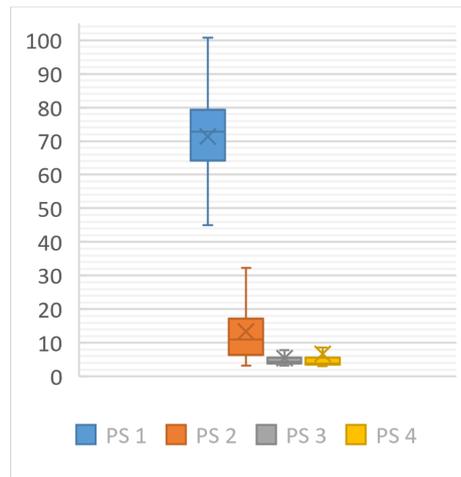


Figure 29 : Nuages de points des pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gB aux trois premières prises de sang et en fonction des zones pour les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK

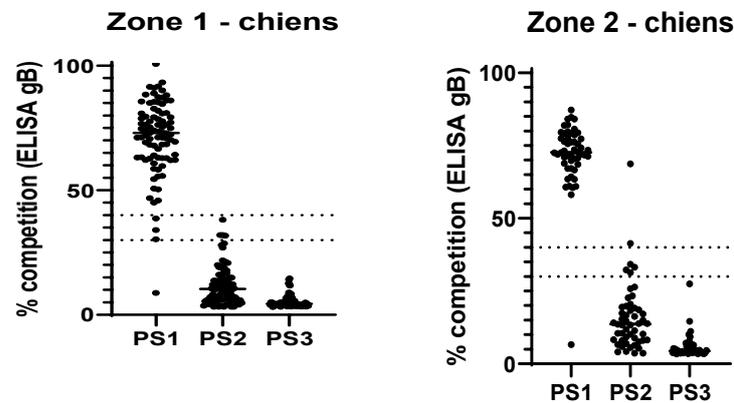


Figure 30 : Histogramme du nombre de chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK selon leur statut sérologique en anticorps anti-gB (positif, négatif ou douteux) aux quatre prises de sang

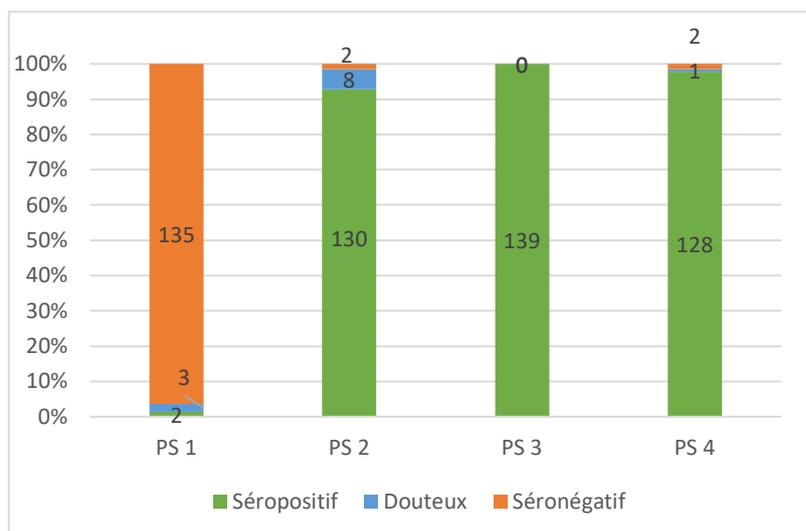


Tableau 9 : Fréquence de chiens séropositifs en anticorps anti-gB aux quatre prises de sang

	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4
Fréquence de chiens séropositifs	1,4 %	92,9 %	100,0 %	97,7 %

Ainsi l'ensemble des chiens de l'étude étaient séropositifs en anticorps anti-gB contre le PrV suite aux deux injections de primo-vaccination. À la prise de sang n°4, soit lors du rappel vaccinal à 6 mois, une très légère diminution du nombre de chiens séropositifs était observée, qui reste tout de même largement supérieur à celui de la prise de sang n°1. Suite à la vaccination, l'ensemble des chiens ont présenté des anticorps contre le virus.

ii. Effet de certaines variables sur l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK

Afin de déterminer s'il existe des facteurs modifiant l'efficacité et la pérennité de la protection liée au vaccin parmi les chiens vaccinés, des tests exacts de Fisher ou de Mann-Whitney ont été réalisés pour évaluer l'influence de différentes variables (sexe, âge, poids) sur la proportion de chiens séropositifs en anticorps anti-gB pour les prises de sang n°2, 3 et 4. La première prise de sang n'a pas été étudiée ici, celle-ci ayant lieu avant la vaccination. Pour la suite des calculs, les chiens douteux ont été comptabilisés avec les négatifs.

▪ Sexe

À l'aide du test exact de Fisher, la proportion de chiens séropositifs parmi les chiens mâles a été comparée à la proportion de chiens séropositifs parmi les chiens femelles et ce pour les prises de sang n°2, 3 et 4 (Annexe 15).

La proportion de chiens séropositifs en anticorps anti-gB suite aux injections vaccinales n'était pas significativement différente selon le sexe des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

▪ Âge

La distribution de l'âge chez les chiens de l'échantillon ne suivant pas une loi normale, un test de Mann-Whitney a été effectué avant de comparer la proportion de chiens séropositifs en Ac anti-gB selon l'âge du chien (Annexe 16). Ce test n'a été réalisé que pour la prise de sang n°2, le test n'étant pas réalisable sur les autres prises de sang car ces dernières ne présentaient soit pas de chiens séronégatifs, soit pas assez de chiens séronégatifs ou séropositifs dont l'âge était connu.

La proportion de chiens séropositifs en anticorps anti-gB suite à la première injection vaccinale (PS2) n'était pas significativement différente selon l'âge des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

- Poids

La distribution du poids chez les chiens de l'échantillon ne suivant pas une loi normale, un test de Mann-Whitney a été effectué avant de comparer la proportion de chiens séropositifs en Ac anti-gB selon le poids du chien (Annexe 17). Ce test n'a pu être réalisé que pour la prise de sang n°2, car pour les autres prises de sang, il n'y avait soit pas de chiens séronégatifs (PS 3), soit pas assez de chiens séronégatifs ou séropositifs dont le poids était connu.

La proportion de chiens séropositifs en anticorps anti-gB suite à la première injection vaccinale (PS2) n'était pas significativement différente selon le poids des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

iii. Synthèse

Dans cette étude, le sexe, l'âge et le poids n'étaient pas significativement associés à la séropositivité des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

iv. Cas isolé

Lors de l'étude, un chien est mort de la maladie d'Aujeszky. Ce dernier avait chassé et mordu un sanglier le 18/12/22 et a présenté les premiers signes cliniques évocateurs de la maladie le 23/12/22, soit cinq jours après son action de chasse, et est mort le 24/12/22. Les signes cliniques observés étaient une dégradation brutale de l'état général et un œdème de la face associé à un prurit démentiel. Les analyses réalisées sur l'encéphale de ce chien sont revenues positives pour *PrV*. Après la première injection vaccinale, à la 2^{ème} prise de sang, l'animal était positif en anticorps anti-gB et était resté séropositif à la 3^{ème} prise de sang, soit deux mois avant sa mort.

Ainsi malgré une apparente bonne intégration vaccinale deux mois avant de rencontrer le virus avec présence d'anticorps anti-gB, un chien est mort de la maladie d'Aujeszky.

2. Dosage des anticorps anti-gE

L'efficacité du vaccin a été évaluée dans un deuxième temps par la mesure des anticorps sériques anti-gE chez les chiens vaccinés, par méthode ELISA compétition, afin de voir si les chiens en contact avec le virus étaient bien protégés par le vaccin. Pour rappel, la sérologie est considérée négative si le pourcentage de compétition est supérieur à 70 %, positif si inférieur ou égal à 60 % et douteux si compris dans l'intervalle]60 % ; 70 %].

Les quatre prises de sang (PS1, PS2, PS3, PS4) ont été réalisées sur 140 chiens de l'étude et les résultats sont décrits dans le Tableau 10 et Figure 31. La distribution des résultats des anticorps anti-gE suit une loi normale sauf pour la PS1.

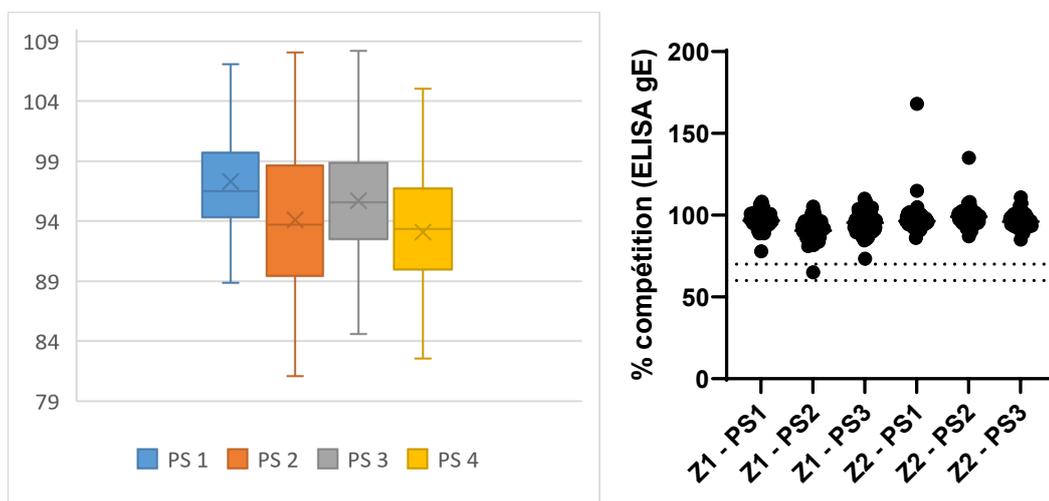
Il est à noter qu'un unique chien a présenté des anticorps anti-gE. Ainsi, durant les six mois entre la première injection vaccinale et le rappel, 139 chiens n'ont pas rencontré et n'ont pas été infecté par le *PrV* au cours de leurs chasses.

Un chien parmi les 140, appartenant à Z2, était positif en anticorps anti-gE lors de la prise de sang n°4. Ce chien a donc rencontré le PrV entre la prise de sang n°3 et n°4 soit dans les six mois suivant la primo-vaccination, lors de la période de chasse. Il a été noté pour ce chien qu'il était séropositif en anticorps anti-gB dès la prise de sang n°2, soit après la première injection de primo-vaccination et ce jusqu'à la quatrième prise de sang. Ce chien possédait donc des anticorps anti-PrV vaccinaux au moment du contact avec le virus. L'étude des anticorps séroneutralisants pour ce chien est abordée dans la partie suivante (partie 3 : Séroneutralisation).

Tableau 10 : Pourcentages de compétition pour les anticorps anti-gE chez les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK

	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4
Médiane	96,48	93,67	95,57	93,32
Distance Q1-Q3	[9,35 ; 99,68]	[8,50 ; 98,33]	[9,54 ; 98,78]	[9,02 ; 96,67]
Moyenne	97,30	97,53	95,68	93,08
Intervalle de confiance à 95%	[9,04 ; 98,57]	[9,29 ; 98,77]	[9,77 ; 96,58]	[9,88 ; 94,29]

Figure 31 : Pourcentage de compétition en anticorps anti-gE chez les chiens vaccinés avec le vaccin AUSKIPRA® BK, par prise de sang (à gauche), par prise de sang et zone géographique (à droite)



3. Séroneutralisation

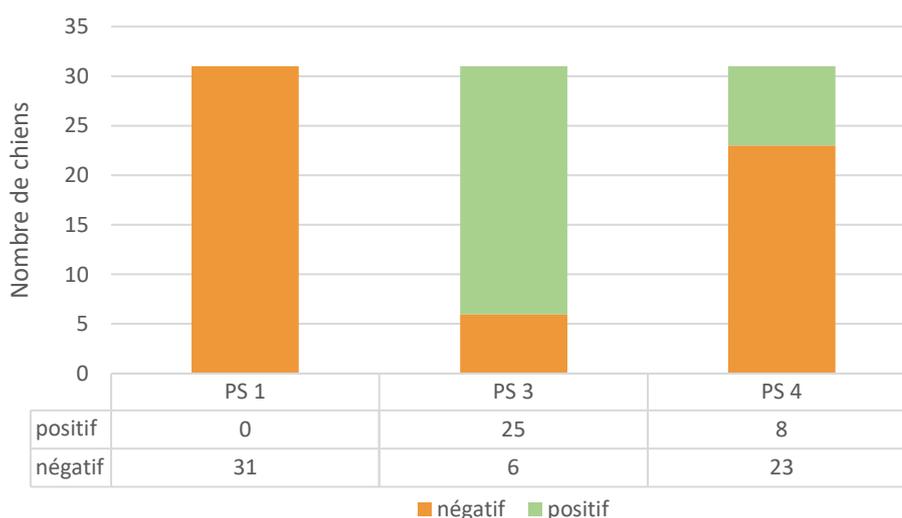
i. Description globale des résultats de séroneutralisation

Le dosage des anticorps anti-gB a été complété par une séroneutralisation sur une sélection tirée au sort de 29 des 140 chiens. À ces 29 chiens ont été ajouté deux chiens choisis spécifiquement : celui mort de la maladie d'Aujeszky entre la troisième et la quatrième prise de sang, et celui ayant présenté des anticorps anti-gE lors de la prise de sang n°4, et ayant donc rencontré

le virus au cours de l'étude. Pour rappel, la séroneutralisation est considérée négative si le titre d'anticorps neutralisants est inférieur à 2, positif s'il est supérieur ou égal à 2.

Avant vaccination (à la prise de sang n°1), tous les chiens étaient séronégatifs et aucun ne présentait d'anticorps neutralisants contre *PrV*. Après les deux injections de primo-vaccination (à la prise de sang n°3), 25 chiens étaient séropositifs en anticorps neutralisants soit 80,6 % des chiens testés. Six mois après la primo-vaccination (à la prise de sang n°4), huit chiens étaient séropositifs en anticorps neutralisants soit 25,8 % des chiens testés (Figure 32). Ainsi, 17 chiens sont redevenus séronégatifs entre la prise de sang n°3 et la n°4, soit dans les six mois après la primo-vaccination.

Figure 32 : Nombre de chiens séropositifs et séronégatifs en anticorps neutralisants aux prises de sang n°1, 3 et 4 suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK



La proportion de chiens séropositifs en Ac neutralisants a été comparée selon les prises de sang, soit au cours du temps, à l'aide du test de McNemar (Annexe 18). La proportion de chiens séropositifs en Ac neutralisants était significativement plus élevée lors de la troisième prise de sang (80,6 %) que lors de la quatrième prise de sang (25,8 %), elle-même significativement plus élevée que lors de la première prise de sang (0 %).

Ainsi dans l'étude, chez les chiens vaccinés, des anticorps neutralisants étaient présents chez 80,6 % des chiens suite aux deux injections de primo-vaccination avec toutefois une diminution dans les six mois avant le rappel, avec 17 chiens à nouveau séronégatifs à J180 et une séropositivité des chiens vaccinés diminuant de 80,6 % à 25,8 %.

Pour le chien mort de la maladie d'Aujeszky, son titre d'anticorps neutralisant à la troisième prise de sang était positif à 24. Ainsi, ce chien présentait bien des anticorps neutralisants deux mois avant de rencontrer le *PrV*.

Par ailleurs, le chien séropositif en anticorps anti-gE à la troisième prise de sang (ayant donc a priori rencontré le virus sauvage entre la PS2 et la PS3), était séropositif en anticorps neutralisants lors des prises de sang n°3 et 4, avec un titre d'anticorps neutralisants respectivement de 8 et 12. Ainsi, ce chien possédait des anticorps neutralisants après sa rencontre avec le PrV. Aucun dosage d'anticorps neutralisants n'ayant été réalisé pour la prise de sang n°2, il n'est pas possible d'estimer le titre d'anticorps de ce chien avant sa rencontre avec le virus de la maladie d'Aujeszky.

ii. *Effet de certaines variables sur la séropositivité en anticorps neutralisants contre PrV des chiens vaccinés*

▪ Age

Les médianes de l'âge des chiens séropositifs à PS3 et à PS4 ont été comparées à ceux des séronégatifs grâce au test de Fisher (Annexe 20). Un test exact de Fisher a également été réalisé pour comparer les catégories d'âge suivantes : ≤ 1 an,]1-3] ans, [4-7] ans, ≥ 8 ans (Annexe 19).

La proportion de chiens séropositifs en anticorps neutralisants suite aux injections vaccinales à la prise de sang n°2 et n°3 n'était pas significativement différente selon l'âge des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

▪ Sexe

Avec le test exact de Fisher, la proportion de chiens séropositifs en Ac neutralisants a été comparée en fonction du sexe du chien vacciné (Annexe 20).

La proportion de chiens séropositifs en anticorps neutralisants suite aux injections vaccinales à la prise de sang n°2 et n°3 n'était pas significativement différente selon le sexe des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

▪ Poids

Avec le test de Fisher, la médiane du poids de chiens séropositifs en Ac neutralisants a été comparée à celle des chiens séronégatifs (Annexe 20). Un test exact de Fisher a également été réalisé pour comparer les 3 catégories de poids suivantes : < 12 kg, [12-24] kg, ≥ 25 kg (Annexe 21).

La proportion de chiens séropositifs en anticorps neutralisants suite aux injections vaccinales à la prise de sang n°2 et n°3 n'était pas significativement différente selon le poids des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

Le titre en anticorps neutralisants suite aux injections vaccinales n'était pas significativement différent selon le sexe, l'âge et le poids des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

E. Synthèse globale des résultats de l'étude : évaluation de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube

L'innocuité du vaccin a été étudiée par le recueil d'effets indésirables observés dans les semaines suivant la vaccination.

Dans l'étude, 34,4 % des chiens vaccinés ont présenté au moins un épisode de signes locaux au site d'injection du vaccin AUSKIPRA® BK; 31,1 % des chiens avec au moins un épisode de signes d'atteinte de l'état général et 11,1 % des chiens avec au moins un épisode de signes graves.

Par ailleurs, 45,6 % des chiens de l'étude n'ont présenté aucun signe clinique suite aux injections vaccinales, que ce soit local, général ou grave.

Concernant le délai d'apparition des signes cliniques, 86 % des signes cliniques locaux apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution en trois jours pour 83,3 % des effets indésirables. Pour les signes cliniques généraux, 94 % apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution en trois jours pour 90 % des effets indésirables. Enfin 77,8 % des signes cliniques graves apparaissaient dans les deux jours après vaccination avec une résolution en trois jours pour 80 % d'entre eux.

Dans l'étude, les chiens pesant moins de 12 kg présentaient plus de douleur et de prostration suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK que les chiens pesant plus de 12 kg.

L'immunogénicité du vaccin AUSKIPRA® BK a été évaluée dans un premier temps par la mesure de la production d'anticorps contre *PrV* chez les chiens vaccinés avec dosage des anticorps sériques anti-gB par la méthode ELISA compétition. L'étude a montré une séropositivité en anticorps anti-gB de tous les chiens vaccinés suite aux deux injections de primo-vaccination. Malgré une légère diminution du nombre de chiens séropositifs à six mois après la primo-vaccination, cette séropositivité est de 97,7%.

Durant les six mois entre la première injection vaccinale et le rappel, 139 chiens n'ont pas rencontré et n'ont pas été infectés par le *PrV* au cours de leurs chasses. Seul un chien parmi les 140 est devenu séropositif en anticorps anti-gE à la prise de sang n°4, faisant dater la rencontre avec le *PrV* entre la prise de sang n°3 et n°4 soit dans les six mois suivant la primo-vaccination. Il a été noté pour ce chien qu'il était séropositif en anticorps anti-gB dès la prise de sang n°2, soit après la 1^{ère} injection de primo-vaccination et ce jusqu'à la 4^{ème} prise de sang. Ce chien possédait donc des anticorps anti-*PrV* vaccinaux au moment du contact avec le virus.

L'immunogénicité du vaccin a également été évaluée par le dosage des anticorps séroneutralisants. Dans l'étude, chez les chiens vaccinés, des anticorps neutralisants étaient acquis pour 80,6 % des chiens suite aux deux injections de primo-vaccination avec diminution dans les 6 mois avant le rappel avec 17 chiens redevenus séronégatifs et une séropositivité des chiens vaccinés diminuant de 80,6 % à 25,8 %.

Malgré une apparente bonne réponse vaccinale avec présence d'anticorps anti-gB et présence d'anticorps neutralisants deux mois avant de rencontrer le virus, un chien vacciné parmi

les 140 de l'étude est décédé de la maladie d'Aujeszky. Un autre chien ayant rencontré PrV entre la prise de sang n°3 et la n°4 et y ayant survécu, possédait quant à lui des anticorps neutralisants après contact avec le virus. Le vaccin a donc permis de protéger avec certitude un chien de l'étude.

IV. Discussion

A. Discussion sur la partie matériel et méthode de l'étude

1. Discussion sur l'échantillon des chiens de chasse étudié

Suite aux mortalités des chiens de chasse observées au cours des années précédentes et suite à la demande des chasseurs du département de l'Aube, une campagne de vaccination a été lancée par le département. Ainsi, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse, une étude de type cohorte a été réalisée dans ce même département.

Ce type d'étude possède l'inconvénient d'avoir un pouvoir statistique faible si l'échantillon n'est pas de taille suffisante en cas de prévalence faible (Toma *et al.*, 2018), ici notamment concernant les effets indésirables.

Pour ces derniers, il a été supposé que leur prévalence avec un vaccin hors AMM serait supérieure à celles des vaccins de convenance avec AMM (non rabique, dont notamment les vaccins contre la parvovirose, la maladie de Carré, etc), présentant des prévalences autour de 0,38 % (Moore *et al.*, 2005) et 0,6 % (Miyaji *et al.*, 2012). De plus, une détection des effets indésirables chez au moins 5 % des chiens était souhaitée. Ainsi l'effectif initial de chiens choisi a été jugé satisfaisant car il permettait de détecter des signes cliniques avec un taux de prévalence limite de 2 % à un risque d'erreur de 5 % (Toma *et al.*, 2018).

Par ailleurs, la taille de notre échantillon d'étude a également été affectée par des individus perdus de vue. En effet, cette étude présentait au départ un échantillon de 159 chiens de chasse. À la fin de l'étude, les données sur les effets indésirables ont été collectées pour 90 chiens. Avec cet effectif, le taux de prévalence limite est de 4 % à un risque d'erreur de 5 % (Toma *et al.*, 2018).

Concernant les recueils d'effets indésirables, les informations n'ont pu être obtenues pour 69 chiens pour diverses raisons : ont été perdus de vue (sans prise de sang ni renseignements, n=19), n'ont pas communiqué les effets indésirables de leurs chiens malgré les relances effectuées (n=35), changement d'avis du propriétaire (n=6) ou apparition d'affections empêchant la vaccination ou la chasse (telles que des dégradations de l'état général (n= 3), des polyarthrites (n=2), une gestation (n=1), des crises épileptiques (n=1), un accident de chasse (n=1), une torsion d'estomac (n=1)). Les effets indésirables antérieurs à l'arrêt du protocole de vaccination ont été comptabilisés dans les résultats et analyses statistiques. Par ailleurs, lors du rappel à J180, de nombreux effets indésirables n'ont pas été rapportés (n=42 en moyenne). En effet, le protocole de suivi de cette étude étalée sur 6 mois et les nombreuses missions à réaliser par les propriétaires (recueils effets

indésirables, transmission des informations au vétérinaire traitant ou à la FDC10, visites chez le vétérinaire) pouvaient être une cause de découragement chez ces derniers.

Ce type d'étude de cohorte peut également présenter l'inconvénient de posséder des biais de sélection rendant la population étudiée différente de la population cible pour l'inférence (Goldberg et Zins, 2012). En effet, le choix des critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que l'abandon de certains chiens au cours de l'étude, ont pu induire des biais de sélection. Cette étude présentait peu de critères concernés par ce point excepté le possible critère suivant : « l'exclusion des chiens présentant des pathologies graves ou des maladies infectieuses chroniques pouvant potentiellement interférer avec l'acquisition d'immunité ou risquant de réduire leur durée de vie ». Ce dernier critère a pu empêcher l'estimation de l'innocuité et l'efficacité du vaccin chez une certaine proportion de chiens ayant des pathologies diminuant la bonne prise et protection vaccinale. Il est donc possible que sur ces chiens, le vaccin ne protège peu ou pas contre l'infection par le PrV voire provoque des effets secondaires indésirables potentiellement graves pour la vie de l'animal.

2. Discussion sur l'échantillon des sangliers utilisé pour l'estimation de la séroprévalence du PrV

Tout d'abord, l'estimation de la séroprévalence chez les sangliers a été réalisée au sein de deux zones du département de l'Aube qui ont été choisies d'une part pour leur concentration en sangliers avec 1 100 et 2 500 sangliers chassés par an respectivement pour la zone 1 et 2, et d'autre part pour le risque élevé de circulation du PrV dans ces zones, puisque six chiens sont morts de la maladie d'Aujeszky en 2021 dans ces deux zones. Ces deux zones ont été considérées comme indépendantes car peu de contacts entre les populations de sangliers de ces massifs sont décrits par les chasseurs locaux.

Afin de déterminer le nombre de sangliers à prélever pour obtenir une estimation de la prévalence réelle avec une précision de 20 %, il était supposé au début de l'étude une prévalence attendue de PrV de 45 % dans cette étude, prévalence nettement supérieure aux données retrouvées dans la littérature. En effet, bien qu'aucune donnée précise sur la prévalence existe pour le département de l'Aube, une étude a estimé la prévalence dans les zones à l'Est de la France entre 6 et 20% (Payne et al., 2015). Dans notre étude, la valeur de la prévalence attendue a été choisie supérieure aux données de la littérature du fait du nombre croissant de chiens morts de maladie d'Aujeszky au cours des dernières années en France (14 chiens en 2020 et 44 en 2021) mais également dans le département de l'Aube, laissant supposer une circulation plus importante du PrV parmi la population de sangliers du département (INRAE, 2022). A cela s'ajoute le fait que la population de sangliers augmente en France et en Europe depuis plus de vingt ans (Müller et al., 2011) mais également suite aux confinements en 2019 (Rogie, 2020), pouvant ainsi favoriser la circulation du virus du fait d'une augmentation de la densité des sangliers.

Or, la séroprévalence observée de PrV était de 22,6 % (74/328) avec respectivement pour la zone 1 et 2, une séroprévalence de 23,1 % et 22,0 %, soit environ deux fois moins que la prévalence attendue, ce qui aurait donc nécessité des effectifs plus importants que les 140 sérums par zone d'étude recherchés pour obtenir la précision souhaitée. Pour une prévalence attendue de PrV entre 20 % et 25 % respectivement, il aurait fallu un échantillon d'au minimum 385 sangliers et 289 sangliers respectivement, pour pouvoir estimer la prévalence réelle avec une précision relative de

20 % (Toma *et al.*, 2018). Dans notre étude, 328 sangliers ont été prélevés au total, avec 160 sangliers pour la zone 1 et 168 pour la zone 2. Ainsi toutes zones confondues, avec une précision relative de 20 %, le nombre de sangliers prélevés était suffisant pour une prévalence attendue de 25% soit une prévalence proche de la prévalence réelle du *PrV* dans le département de l'Aube. En revanche, pour le détail de la séroprévalence par zone, le nombre de sangliers prélevés était insuffisant. De part leur effectif, ces zones permettent une estimation de la prévalence réelle avec 30 % de précision relative.

3. Discussion sur les tests de sérologie utilisés

i. Discussion sur le choix de la technique de sérologie

Tous les dosages sérologiques de cette étude ont été réalisés au LNR de Ploufragan. Les dosages d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine gB du *PrV* pour les sangliers et chiens vaccinés ont été réalisés par méthode ELISA de compétition grâce au test ID Screen® de la marque ID vet®. Cette marque a été préférée aux autres tests d'autres laboratoires pour son meilleur taux de sensibilité (Communiqué personnel, Céline Deblanc). De même, le protocole nuit (durée d'incubation comprise entre 16 et 20 heures) a été choisi par le LNR Ploufragan, sa sensibilité étant meilleure que celle du protocole court (la différence de sensibilité étant toutefois moins marquée que pour des tests d'autres marques) (Communiqué personnel, Céline Deblanc).

Pour les chiens et sangliers de l'étude, les taux de seuils pour les sérologies en anticorps anti-gB et anti-gE ont été établis par le laboratoire ID vet®. Or ces tests de sérologie étant réalisés spécifiquement pour les porcs, les seuils de séropositivité et séronégativité ont seulement été estimés pour des porcs et non des chiens. Il est donc possible que les seuils établis pour les porcs diffèrent de ceux pour les chiens voire pour les sangliers, influençant alors les séroprévalences obtenues dans l'étude.

ii. Discussion sur la technique de prélèvement de sang chez les sangliers

Chez les sangliers, les sérologies ont été réalisées sur du sang provenant du sinus rétro-orbital. Cette voie de ponction sanguine a été choisie du fait de sa rapidité d'exécution, du volume de sang récolté et d'une bonne qualité du prélèvement avec faible contamination du sang (Van Herck *et al.*, 2001).

Le prélèvement a été réalisé au moment de la pesée des sangliers afin de réaliser les prélèvements sur tous les sangliers au même moment, pour un gain de temps technique. Toutefois, le délai entre la mort et la récolte de sang différait pour chaque sanglier de parfois plusieurs heures. Or, cela pourrait influencer la détection des anticorps contre gB par ELISA. Une étude de 2006 sur la persistance d'anticorps contre *Microsporium canis* chez des renards morts a démontré que le ratio entre anticorps dans le sang *post mortem* et dans le sang *ante mortem* diminuait avec le temps. Ainsi cette étude suggérait qu'une séropositivité pour un agent infectieux pouvait être interprétable comme témoin d'une affection même plusieurs jours après la mort de l'animal, au contraire d'une séronégativité considérée comme moins concluante (Tryland *et al.*, 2006). L'estimation de la

séroprévalence à partir des prélèvements réalisés sur des cadavres de sangliers dans cette étude pourrait donc être sous-estimée, même si dans notre étude le délai entre la mort et le prélèvement sanguin n'était que de quelques heures et non de quelques jours comme dans celle de Tryland *et al.* (2006).

B. Discussion des résultats de l'étude

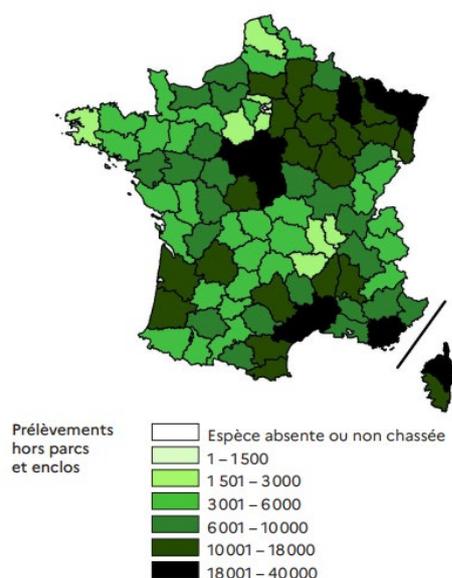
1. Résultats de séroprévalence du PrV chez les sangliers du département de l'Aube

i. Comparaison des résultats de séroprévalence chez les sangliers aux données de la littérature

La séroprévalence estimée chez les sangliers dans notre étude était de 23,1 % pour la zone 1 et 22 % pour la zone 2. En France, le PrV circule dans les populations de sangliers de manière hétérogène dans les différents départements avec des séroprévalences entre 0 et 18,4%. Ces séroprévalences peuvent être plus élevées dans les régions plus denses en sangliers, notamment au Nord-Est de la France et en Corse, où des taux de 20-50% sont atteints (Payne *et al.*, 2015 ; Deblanc *et al.*, 2019). Une circulation importante du PrV a également été estimée dans le Sud-Est de la France entre 2019 et 2022 avec une séroprévalence moyenne de 30,33% allant de 22,2 à 76,9% selon les zones d'étude réparties dans les Bouches-du-Rhône, le Var et la Haute-Corse (Laidoudi *et al.*, 2022).

Ainsi, les séroprévalences obtenues dans notre étude sont supérieures à celles observées en moyenne dans la France mais dans la limite basse de celles correspondantes aux zones denses en sangliers. Le département de l'Aube comptait environ 20 000 à 25 000 sangliers en 2018 (Fédération des Chasseurs de l'Aube, 2022). Peu de données sont disponibles sur le recensement précis de la population de sangliers par département ; seule une estimation à partir du nombre de prélèvements peut être obtenue (Figure 33). L'Aube ne semble pas être un des départements les plus denses de France en sangliers, bien que leur nombre reste élevé par rapport au reste de la France.

Figure 33 : Nombre de prélèvements sur sangliers par département au cours de la saison 2021-2022
 (Source : Réseau Ongulés sauvages OFB-FNC-FDC)



La densité en sanglier légèrement supérieure comparée à certains départements français sans pour autant être équivalente aux densités du Nord-Est de la France ou de la Corse pourrait expliquer les séroprévalences obtenues dans l'étude. D'autres facteurs pourraient entrer en jeu dans l'augmentation de la séroprévalence du *PrV* et sont évoqués ci-après.

ii. Facteurs influençant la séroprévalence du *PrV* chez les sangliers

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre la zone géographique de prélèvement et la séropositivité des sangliers n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu. Les prévalences étaient globalement équivalentes entre les zones géographiques étudiées.

La proportion de sangliers séropositifs parmi les ceux âgés de 6 à 12 mois (19,0 %) était significativement inférieure à la proportion de séropositifs parmi les sangliers âgés de 12 à 24 mois (44,8 %) ($p=0,00005$), avec un risque d'erreur α de 5 %. Les sangliers de 6-12 mois semblent moins atteints par le *PrV* que les sangliers de 12-24 mois et il y a des chances pour que, dans la population des sangliers du département de l'Aube, le *PrV* soit plus fréquent parmi les 12-24 mois que parmi les 6-12 mois. Ces données corroborent celles d'une autre étude montrant une augmentation de la séroprévalence de *PrV* chez les sangliers avec l'âge chez 399 suidés sauvages prélevés dans le Sud-Est de la France (Canjuers, Solenzara et Carpiagne) (Laidoudi *et al.*, 2022).

Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'étant moins âgés, les sangliers âgés de 6 à 12 mois ont eu moins de probabilité de contracter l'infection que les sangliers âgés de 12 à 24 mois. Il est également possible que certains sangliers âgés de 6 à 12 mois présentent des anticorps maternels résiduels de manière plus importante que les sangliers entre 12-24 mois. En effet, il a été prouvé que les porcelets pouvaient être protégés jusqu'à l'âge de 4 mois par des anticorps maternels contre le *PrV* (The Center for Food Security & Public Health, 2017) et une autre étude a montré la présence

persistante d'anticorps maternels contre le *PrV* 27 semaines post-partum chez le sanglier (Müller *et al.*, 2005).

Parmi les sérums obtenus dans cette étude, 22 étaient hémolysés soit 6,7 % des sérums de sangliers. Dans cette étude, aucune association n'a été prouvée entre l'hémolyse du sang et la séropositivité à *PrV*. De même, une étude a montré que l'hémolyse ne diminuait pas la prévalence moyenne en anticorps anti-*PrV* (Boadella et Gortázar, 2011).

Des études ont prouvé que les tests sérologiques pouvaient ne pas détecter d'anticorps anti-*PrV* chez des suidés sauvages récemment infectés, en raison de la latence du virus (Ruiz-Fons *et al.*, 2007). Une autre étude a détecté des anticorps anti-*PrV* 15 à 26 jours après infection expérimentale de suidés sauvages. Ainsi, la détection d'anticorps anti-*PrV* pourrait être retardée par rapport à l'infection et il faudrait alors prendre en compte le fait qu'une certaine proportion de sangliers séronégatifs étaient en séroconversion au moment du prélèvement. La séroprévalence obtenue dans notre étude pourrait alors être sous-estimée.

2. Résultats de l'étude de l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube

i. Recensement des effets indésirables

Les effets indésirables ont été recensés par l'intermédiaire d'une fiche de suivi complétée par les propriétaires et les vétérinaires au cours de la période d'étude, soit entre août 2021 et avril 2022. Cette fiche comportait un questionnaire sur les signes cliniques observés les jours suivants chaque injection du vaccin contre le *PrV*.

Les chiens étaient majoritairement surveillés par leurs propriétaires, qui vivent en permanence avec leurs chiens. Cela permettait ainsi d'obtenir un suivi continu des chiens de l'étude, et non à des moments donnés lors des consultations avec le vétérinaire traitant, qui sont plus enclins à rapporter les signes cliniques plus graves.

Pour certaines fiches de suivi, tous les renseignements par signes cliniques n'étaient pas complétés par le propriétaire, comme par exemple la température corporelle qui n'a pas été renseignée pour la plupart des chiens suivis (85 %). Il est alors question de savoir si la température des chiens était mesurée et non indiquée si normale ou si elle n'était simplement pas mesurée. Par ailleurs, le signalement de l'apparition de signes cliniques modérés ou graves n'était pas systématiquement réalisé sur le moment et seulement connu plusieurs jours voire mois après l'épisode au lieu d'être immédiatement notifiés au moment de l'envoi des fiches de suivi ou des visites chez le vétérinaire ; pouvant faire supposer à une sous-estimation des prévalences des signes cliniques observés dans cette étude.

Une des améliorations possibles dans le recensement des effets indésirables aurait été d'avoir un suivi vétérinaire plus rapproché et de faciliter la communication entre les différents intermédiaires, à savoir les propriétaires, les vétérinaires et la FDC10. La transmission des effets indésirables a en effet pu être non optimale au cours de l'étude et a pu être à l'origine de non signalement de certains signes cliniques, d'autant plus que certains questionnaires n'ont pas été transmis. Il aurait été possible de récupérer ces fiches de questionnaires par le vétérinaire ou de

proposer aux vétérinaires des nouvelles fiches de recueils d'effets indésirables à compléter au moment des prises de sang afin de demander directement aux propriétaires si ce dernier avait observé des anomalies chez son chien entre la dernière prise de sang et le jour de la consultation.

ii. Comparaison des effets indésirables de l'étude à ceux dans la littérature

Les signes les plus fréquemment observés étaient en grande majorité des signes locaux (34,4 % des chiens vaccinés), puis des signes cliniques correspondant à une dégradation modérée (31,1 % des chiens vaccinés) ou sévère de l'état général (11,1 % des chiens vaccinés). Or, lors de vaccination chez le chien (vaccins de convenance avec AMM, non rabique, dont notamment les vaccins contre la parvovirose, la maladie de Carré, la laryngotrachéite infectieuse canine, le virus de la parainfluenza canine, la leptospirose, etc), des études prospectives ont estimé des prévalences de réactions indésirables (graves ou non) autour de 0,38 % (Moore *et al.*, 2005) et 0,6 % (Miyaji *et al.*, 2012). Une autre étude prospective française a signalé une fréquence d'un effet indésirable grave pour environ 33 000 chiens vaccinés (Lohezic, 2018a et b). Dans cette dernière, la majorité des effets indésirables graves recensés étaient des réactions de type anaphylactique (hypersensibilité de type I) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, associés ou non à des signes cliniques moins sévères tels que des œdèmes localisés, des troubles digestifs (vomissements, diarrhées) et/ou des troubles respiratoires (Lohezic, 2018a et b).

Ainsi, la fréquence de signes cliniques indésirables observés suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK dans notre étude était supérieure à celle recensée dans les études précitées. Cela peut être expliqué par le fait que, dans notre étude, tous les événements indésirables (mêmes courts) devaient être recensés, incluant également ceux apparaissant plus de trois jours après la vaccination. Au contraire, dans les deux études prospectives citées précédemment, les signes cliniques n'étaient évalués qu'au cours d'un délai de trois jours post-injection pour l'étude de Moore *et al.* (2005) et quelques jours pour Miyaji *et al.* (2012) (durée précise non indiquée mais la majorité des signes cliniques étaient observés dans les 24h). Ainsi dans notre étude, il est possible que certains signes cliniques puissent être faussement attribués à la vaccination contre PrV et que ces signes cliniques n'y soient en réalité pas liés. Ainsi, la fréquence des effets indésirables observés suite à la vaccination pourrait être surestimée. Néanmoins, la forte différence entre les fréquences obtenues dans notre étude et celles de la littérature ne semble pas imputable à cette seule hypothèse et on peut donc supposer que le vaccin contre PrV engendre plus d'effets indésirables que les vaccins commercialisés et disponibles sur le marché, avec AMM.

En outre, Miyaji *et al.* (2012) ont estimé dans leur étude une fréquence de 0,43 % de signes dermatologiques suite à l'injection (gonflement de la face, prurit, urticaire, érythème, chaleur), bien inférieure aux 34,4 % de signes locaux observés (douleur, gonflement, rougeur, prurit, chaleur) dans notre étude. Bien que certains des signes cliniques comptabilisés soient différents, ils sont assez proches pour pouvoir supposer que le vaccin contre le PrV semble entraîner plus de signes locaux que d'autres vaccins ayant une AMM pour les chiens. Cela peut être de nouveau nuancé par le fait que dans l'étude de Miyaji *et al.* (2012), les signes apparaissant au-delà de quelques jours n'étaient pas inclus.

Par ailleurs, certains signes cliniques indésirables (vomissements, diarrhées, douleurs, prostration, fièvre) ont été également quantifiés dans l'étude de Valli (2015) chez des chiens

vaccinés avec tous types de vaccins ayant une AMM pour l'espèce canine. La prévalence des vomissements a été estimée à 0,025 % contre 4,4 % dans notre étude ; des diarrhées à 0,008 % contre 7,8 % dans notre étude ; de la douleur à 0,0024 % contre 5,6 % ; de la prostration à 0,019 % contre 18,9 % et de l'hyperthermie à 0,0013 % contre 1,1 % dans notre étude. Pour chaque signe clinique cité précédemment, les fréquences d'observation suite à la vaccination des chiens par le vaccin AUSKIPRA® BK étaient donc supérieures d'un facteur de 100 à 1000 à celles décrites dans l'étude de Valli. Il est à noter que, dans cette dernière, les déclarations d'effets indésirables étaient recensées par les vétérinaires et propriétaires sur le site internet de la CCVB (*Canadian Centre for Veterinary Biologics*, centre canadien de biologie vétérinaire) de manière volontaire. Il est donc possible que certains signes cliniques suite à l'injection vaccinale n'aient pas été déclarés, et ce de manière plus importante pour les signes les moins sévères qui sont souvent les plus ignorés et ainsi les moins signalés. Au contraire de cette étude, où le suivi était complet et les chiens surveillés par les propriétaires et vétérinaires avec un échange direct entre ces derniers, amenant à la signalisation de signes cliniques discrets ou temporaires et peu sévères.

L'étude de Yuan *et al.* (2008) portant sur un vaccin recombiné contre le PrV a recensé l'absence de signes cliniques indésirables de la vaccination sur les chiens suivis pendant 56 jours, avec un maintien de la température corporelle dans les normes de l'espèce suite aux injections.

Dans notre étude, seul un individu a présenté un épisode d'hyperthermie durant deux jours, auto-résolutif. Pour tous les signes cliniques locaux et signes cliniques généraux, il est à noter une résolution pour chaque événement d'effets indésirables et de plus, 45,6 % (n=41) des chiens vaccinés n'ont présenté aucune réaction suite aux injections vaccinales.

Une des limites de cette étude est l'absence d'autopsie sur les chiens vaccinés et donc l'impossibilité de vérifier la présence ou non de lésions pouvant être dues à la vaccination.

Il est également à noter que contrairement aux données dans la littérature sur les effets indésirables de la vaccination, obtenues dans le cadre de vaccins ayant une AMM pour le chien, la vaccination dans cette étude est réalisée hors AMM à partir d'un vaccin destiné au porc. Ce dernier n'a donc pas été élaboré dans le but d'être utilisé chez les chiens et peut donc contenir des substances engendrant plus d'effets indésirables chez le chien comparé à des vaccins avec AMM. En effet, l'adjuvant huileux du vaccin AUSKIPRA® BK est possiblement un des éléments entraînant certaines réactions d'hypersensibilité observée (signes locaux ou signes généraux). Chez des chiens sensibles aux adjuvants et ayant eu des réactions d'hypersensibilité post-vaccinale par le passé, en l'absence d'informations supplémentaires sur ce vaccin, il est recommandé de surveiller attentivement les chiens dans les heures et jours suivant la vaccination.

iii. Discussion sur les facteurs influençant l'apparition d'effets indésirables

▪ Sexe

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre présenter des signes cliniques suite à la vaccination et le sexe des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexe 10). D'autres études (Miyaji *et al.*, 2012 ; Moore *et al.*, 2005 ; Lohezic, 2018a et b) n'ont pas montré d'association entre le sexe et les effets indésirables de la vaccination chez le chien.

- Âge

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre la présence d'effets indésirables suite à la vaccination et l'âge des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexe 11 et 12).

Or, d'autres études ont montré l'existence d'une association entre l'âge et les effets indésirables de la vaccination, avec un risque augmenté chez les jeunes. Cependant, dans l'étude de Lohezic (2018a et b), les jeunes chiens étaient significativement surreprésentés dans l'échantillon par rapport à la population canine, avec 45 % des effets indésirables concernant des chiens de moins de 6 mois et avec un nombre de cas recensés décroissant avec l'âge : 55 % de chiens de l'échantillon avaient moins de 1 an contre 5 % dans la population canine française (Lohezic, 2018a et b). Or dans notre étude, aucun chien de moins de 3 mois n'était inclus et le chien le plus jeune de l'étude était âgé de 9 mois ; ce qui peut expliquer l'absence de preuve d'association entre l'âge et la présence d'effets indésirables suite à la vaccination. Bien qu'intéressant, il n'aurait pas été pertinent d'inclure dans l'étude plus de jeunes chiens dans le but de vérifier si le vaccin entraînait plus d'effets indésirables sur ces derniers puisque les plus jeunes chiens participant à la chasse sont généralement âgés autour des 12 mois et aucun chien de moins de 6 mois n'est amené à la chasse.

- Poids

Dans notre étude, les médianes de poids parmi les chiens ayant présenté au moins un épisode de douleur, de prostration ou de modification d'appétit étaient inférieures aux médianes des chiens n'ayant présenté aucun épisode de douleur ou de prostration ou de modification d'appétit (Annexe 13). Les chiens de poids plus faibles semblent ainsi être plus sensibles à la douleur, la prostration ou la modification de l'appétit que les chiens de poids plus élevé. L'analyse par catégorie de poids a montré que les chiens pesant moins de 12 kg présentaient plus de douleur et de prostration suite à la vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK que les chiens pesant plus de 12 kg (respectivement $p=0,003$ et $p=0,020$; Annexe 14). L'observation d'effets indésirables suite aux injections vaccinales, hors douleur et prostration, n'était pas significativement différente selon le poids des chiens vaccinés, au risque d'erreur β inconnu.

Une étude rétrospective a montré que l'incidence des effets indésirables après vaccination serait deux fois plus élevée chez les chiens de moins de 10 kg que chez les chiens de 10 à 45 kg (Moore *et al.*, 2005). Une autre étude a fait état d'une proportion de 69,4 % d'effets indésirables chez les chiens de moins de 5 kg (Miyaji *et al.*, 2012). Or dans ces études, les chiens de moins de 5 kg étaient significativement surreprésentés par rapport à leur proportion dans la population canine estimée par la FACCO (Chambre syndicale des fabricants d'aliments préparés pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers) lors de ses enquêtes entre 2012 et 2016. Cette proportion importante de chiens de faible poids présentant des effets indésirables peut s'expliquer en partie par la surreprésentation des chiots dans les cas graves puisque ces chiots ont une moyenne de poids plus faible que celle des adultes (Lohezic, 2018a et b).

Une des principales hypothèses d'association entre le poids et les effets indésirables suite à la vaccination pourrait résider dans le fait que le ratio du volume reçu de vaccin par kg de chien varie grandement selon les tailles de chien. Cela a été prouvé dans l'étude de Moore *et al.* (2005) en obtenant un risque augmenté d'effets indésirables par augmentation du ratio dose vaccinale/poids du chien. Ainsi il pourrait être intéressant d'étudier plus précisément la dose de vaccin AUSKIPRA® BK nécessaire en fonction du poids de l'animal et d'adapter alors les doses au cas par cas en

établissant un protocole vaccinal afin de diminuer l'apparition d'effets indésirables (Moore *et al.*, 2005).

3. Résultats de l'étude de l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse du département de l'Aube

i. Comparaison des résultats des dosages d'anticorps anti-gB de l'étude à ceux de la littérature

Le dosage des anticorps anti-gB a permis de montrer que tous les chiens de l'étude étaient séropositifs de manière significative. La vaccination avec AUSKIPRA® BK a ainsi permis aux chiens de chasse d'acquérir des anticorps contre le *PrV*. De plus, aucun chien de notre étude ne semble avoir mal assimilé le vaccin ni présenté d'interférence avec ce dernier, ni développé la maladie suite au vaccin.

Cependant, il est à noter que tous les chiens de l'étude avaient plus de neuf mois au début du protocole de vaccination (et que les chiens de moins de trois mois étaient exclus) ; l'influence des anticorps maternels lors de la période critique n'ayant donc pas pu être étudiée. En effet, ces derniers sont la cause principale d'échec immunitaire lors de vaccination précoce et peuvent persister pendant 13 à 15 semaines chez le chiot (Decaro *et al.*, 2020). Il est également noté que les taux d'échec vaccinal sont plus élevés chez des chiots de moins de 12 semaines d'âge pour des vaccins inactivés (cas du vaccin AUSKIPRA® BK), par rapport aux vaccins vivants modifiés. En effet, ces derniers présentent des meilleurs taux de réplication et sont ainsi capables de neutraliser les anticorps maternels (Altman *et al.*, 2017) ; bien que tous les types de vaccins qu'ils soient vivants atténués, inactivés, expérimentaux, *etc.* ont été rapportés comme étant inhibés à degré variable par les anticorps maternels qui entraînent une diminution de la production d'anticorps avec un maintien de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T (Niewiesk, 2014). Or pour le *PrV*, ces lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la protection des individus, ainsi il a été montré que la vaccination précoce (avec un vaccin vivant gE-) protège les porcelets contre le *PrV* car la réponse médiée par les lymphocytes T est peu affectée par les anticorps maternels. Cependant, l'intensité et la durée de la réponse immunitaire apportée dépend du moment du rappel vaccinal et de la dose vaccinale (Pomorska-Mól et Markowska-Daniel, 2010) avec notamment une dose vaccinale au moins doublée (Siegrist, 2001 ; Siegrist, 2003).

Dans le cadre du vaccin AUSKIPRA® BK, il est toutefois peu probable que des chiots de six mois ou moins soient exposés au *PrV* sans participer aux chasses et il est donc peu pertinent de s'interroger sur la vaccination chez des jeunes chiens qui auraient très peu de probabilité de rencontrer le *PrV*.

De manière semblable à cette étude, il a été prouvé que des moutons vaccinés avec rPRVTJ-delgE/gI/TK ont présenté des anticorps gB spécifiques du virus avec une production d'anticorps en augmentation jusqu'à atteindre un pic 15 jours post-vaccination (Cong *et al.*, 2016). Dans notre étude, ces anticorps sont présents même six mois après la primo-vaccination, avec un rappel un mois après la première injection.

Deux chiens suivis lors de l'étude présentaient des anticorps anti-gB dès la première prise de sang (donc avant la première injection de vaccination). Il a été supposé chez ces derniers une réaction croisée avec un vaccin contre un autre herpèsvirus tel que le canine herpesvirus 1. Or les propriétaires et vétérinaires ont confirmé qu'ils n'avaient pas été vaccinés contre un herpèsvirus auparavant. Il est tout de même possible que ces chiens aient été asymptomatiques suite à l'infection par un herpèsvirus et qu'ils aient développé des anticorps ayant été détectés lors du test ELISA par réaction croisée. Une autre hypothèse serait que ces deux cas soient des faux positifs. Les sérums ont été testés séropositifs une deuxième fois avec un ELISA de compétition, et de nouveau confirmés positifs par un troisième test avec un kit d'une autre marque. De plus, pour l'un des chiens, les trois pourcentages de compétition obtenus étaient très éloignés du seuil « douteux » ; de même pour le deuxième chien, les deux premiers pourcentages de compétition étaient éloignés alors que le troisième était proche du seuil « douteux ». Il reste possible que ces deux chiens soient faussement séropositifs à la première prise de sang sachant que les seuils de séropositivité établis par le laboratoire ne sont pas adaptés aux chiens mais au porc.

ii. *Étude des résultats de dosages d'anticorps anti-gE*

Seul un chien de l'étude parmi les 140 était séropositif pour le dosage des anticorps anti-gE pour le *PrV* et aurait donc rencontré le virus. Cette rencontre aurait eu lieu entre la prise de sang n°3 et n°4 où la séroconversion a eu lieu, soit entre le 20/10/22 et le 02/03/22, dans les six mois suivant la primo-vaccination, ce qui est cohérent avec la période de chasse. Il a été noté pour ce chien qu'il était séropositif en anticorps anti-gB dès la prise de sang n°2, soit après la première injection de primo-vaccination et ce jusqu'à la quatrième prise de sang. Ce chien possédait donc des anticorps anti-*PrV* vaccinaux au moment du contact avec le virus. Par ailleurs, aucun signe clinique relatif à la maladie d'Aujeszky n'a été décrit chez ce dernier. Ainsi, ce chien était protégé contre le *PrV* au moment de rencontrer le virus, lui permettant de ne pas développer de signes cliniques et éviter la mort, même si cela n'a pas permis d'éviter son infection.

Comparé au nombre de cas d'Aujeszky rapportés par les chasseurs dans le département au cours des dernières années, il est étonnant que seul un chien sur 140 ait été testé séropositif à *PrV*. Il peut être intéressant de s'interroger sur la raison pour laquelle si peu de chiens ont rencontré le virus pendant la période de la chasse. Une des hypothèses serait que certains chiens de l'étude soient faussement négatifs en anticorps anti-gE sachant que les seuils de séroconversion ne soient pas adaptés au chien, même si aucun chien « douteux » n'a non plus été détecté pour les quatre prises de sang. Il est également supposé que les chiens de l'étude n'aient réellement pas rencontré le virus ce qui pourrait être dû au fait que les propriétaires participant à cette étude connaissent bien la maladie et seraient donc plus prudents que d'autres propriétaires. Cela se manifesterait par des pratiques moins à risque lors de la chasse, notamment en empêchant la consommation de viande ou abats de sangliers par le chien (n=17 soit 15,3 % seulement des chiens de l'étude). Il n'est pas connu si les chasseurs participant à l'étude soient plus précautionneux comparés à la population générale des chasseurs en France.

Par ailleurs, un seul chien est mort de la maladie d'Aujeszky au cours de l'étude. Ce dernier était séropositif en anticorps anti-gB lors de la troisième prise de sang (soit environ trois mois avant son décès) et présentait des anticorps neutralisants. Il n'a pas pu être possible de prélever chez ce

dernier son sérum au moment de la mort afin de doser les anticorps anti-gB et les anticorps neutralisants et d'étudier s'il en possédait toujours au moment du décès.

iii. Discussion sur les facteurs influençant la séropositivité en anticorps anti-gE

Le seul chien ayant rencontré le virus était un chien femelle croisée de 5 ans pesant dans les 10 kg, allant au mordant et au ferme à la chasse et ne consommant pas d'abats de sangliers. Il chassait dans la zone 2 et son congénère, de la même meute, n'a lui pas rencontré le virus (séronégatif en anticorps anti-gE). Compte tenu de son comportement à la chasse et considérant l'absence de consommation d'abats, cette chienne s'est très probablement contaminée par contact auprès d'un sanglier lors d'une activité de chasse.

Du fait d'une faible prévalence du PrV chez le chien dans le département et d'un effectif faible de chiens de chasses, l'étude n'ayant montré la présence que d'un chien ayant rencontré le PrV, aucune analyse statistique poussée n'a pu être réalisée. Il serait donc intéressant de poursuivre l'étude pendant une saison de chasse supplémentaire pour augmenter l'effectif d'individus séropositifs au virus et la probabilité de contamination lors d'activité de chasser, afin de pouvoir documenter d'avantage l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK.

iv. Comparaison des résultats de séroneutralisation de l'étude à ceux de la littérature

Après les deux injections de primo-vaccination, 80,6 % des chiens étaient séropositifs en anticorps neutralisants contre le PrV. Dans la littérature, une protection de 92 % a été mesurée chez 26 chiens vaccinés avec deux doses du vaccin sous-unitaire Geskypur® (commercialisé par Merial) (Muylkens *et al.*, 2006).

Néanmoins, il est à noter que ce taux a diminué de manière significative à 25,8 % avant le rappel à J180 dans notre étude. Dong *et al.* (2014) ont montré une persistance de ces anticorps neutralisants cinq semaines après vaccination et persistants au moins jusqu'à six mois. Dans notre étude, avec l'utilisation d'un vaccin inactivé, les anticorps neutralisants semblent persister de façon hétérogène dans le temps. Or Yuan *et al.* (2008) ont prouvé que les taux d'anticorps neutralisants obtenus avec un vaccin inactivé étaient plus faibles et non maintenus dans le temps, comparés aux taux obtenus pour un vaccin recombinant injecté par voie intramusculaire. Ainsi, un rappel vaccinal avec le vaccin AUSKIPRA® BK serait recommandé à six mois voire avant.

v. *Discussion sur les facteurs influençant les résultats de dosage d'anticorps anti-gB et séroneutralisants*

▪ *Âge*

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre la séropositivité en anticorps anti-gB suite à la vaccination et l'âge des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexe 16).

Or, il est rappelé qu'aucun chien de moins de neuf mois n'a été vacciné au cours de cette étude et qu'ainsi l'influence des anticorps maternels n'a pu être prise en compte. En effet, la répartition d'âge des chiens suivis dans l'étude était peu étalée avec une distance interquartile faible : [3 ; 8] ans pour un âge médian de 5 ans et un maximum de 13 ans. Ainsi la répartition d'âge des chiens de l'étude était proche mais ne pouvait représenter celle de la population canine française qui est la suivante : 5 % de chiens de moins d'un an (contre 10,6 % dans notre étude), 22 % de chiens entre 1-3 ans (27,4 %), 31 % entre 4-7 ans (31,8 %), 26 % entre 8-11 ans et 16 % au-dessus de 11 ans (contre 30 % pour les chiens de plus de 8 ans dans notre étude) (Lohezic, 2018a et b). Or, une étude a estimé que 73 % des manques d'efficacité vaccinale concernait les chiens de moins d'un an (Lohezic, 2018a et b) et cet aspect n'a pu être prouvé dans notre étude avec seulement 12 chiens de l'étude âgés de moins d'un an. Ce faible effectif peut être à l'origine d'un manque de puissance statistique, empêchant de conclure sur l'influence de l'âge des chiens vaccinés et la séroconversion vaccinale.

Par ailleurs, dans cette étude, aucune association statistique significative entre la séropositivité en anticorps séroneutralisants suite à la vaccination et l'âge des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexes 19 et 20). Il est possible que l'étude ait manqué de puissance statistique du fait du faible nombre de chiens testés (n=31) pour les anticorps neutralisants du fait de raisons pratiques et financières.

En effet, le dosage a été réalisé sur une sélection tirée au sort de 29 chiens sur les 140 de l'étude. A ces 29 chiens se sont ajoutés deux chiens choisis spécifiquement, l'un mort de la maladie d'Aujeszky entre la troisième et la quatrième prise de sang, et le second ayant présenté des anticorps anti-gE à la prise de sang n°4, et ayant donc rencontré le virus au cours de l'étude. Comme évoqué précédemment, seulement 31 chiens ont été testés pour les anticorps séroneutralisants du fait du coût du test et du temps nécessaire à sa réalisation.

▪ *Sexe*

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre la séropositivité en anticorps anti-gB ou en anticorps séroneutralisants suite à la vaccination et le sexe des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexes 15 et 20). Toutefois, des études auraient montré que les hormones sexuelles pourraient être à l'origine d'une différence d'efficacité vaccinale du vaccin. En effet, dans une étude, les femelles présentaient des réponses immunitaires plus importantes que les mâles après vaccination ou après infection du fait d'un effet stimulant des œstrogènes et de l'effet protecteur des hormones androgènes (Moore *et al.*, 2005). Ces hormones influenceraient alors la bonne prise vaccinale.

- Poids

Dans cette étude, aucune association statistique significative entre la séropositivité en anticorps anti-gB ou en anticorps séroneutralisants suite à la vaccination et le poids des chiens vaccinés n'a été mise en évidence, à un risque d'erreur β inconnu (Annexes 17 et 21). Ainsi, malgré un ratio volume de vaccin reçu par kg de poids par chien variant, cela ne semble pas influencer la séroconversion vaccinale ni l'efficacité du vaccin mais il est aussi probable que l'étude ait seulement manqué de puissance statistique.

C. Recommandations vaccinales

Suite à cette étude sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin AUSKIPRA® BK, des premières conclusions sur la balance bénéfice/risque de cette vaccination peuvent être établies.

Il semble se dégager de cette étude que, malgré un risque plus élevé d'effets indésirables comparés à d'autres vaccins AMM destinés aux chiens, ces effets indésirables sont majoritairement des signes cliniques locaux et généraux, apparaissant et se résolvant dans les 3 jours après injection. Par ailleurs, une proportion importante de chiens vaccinés (45,6 %) n'a présenté aucun effet indésirable suite à la vaccination. Ces premiers résultats seraient encourageants pour un vaccin hors AMM et, pour établir un protocole vaccinal.

Ce protocole vaccinal consisterait en l'administration de deux injections sous cutanées de 1 ml du vaccin AUSKIPRA® BK avec un intervalle de 21 jours minimum jusqu'à 28 jours. Il serait recommandé que la deuxième injection de primo-vaccination soit réalisée au plus tard 15 jours avant le début de la chasse et la mise à la reproduction. Un rappel à six mois voire avant est également recommandé, et certainement ensuite avant chaque début de saison de chasse.

En l'absence d'informations supplémentaires, il ne serait pas conseillé de vacciner les chiens de moins de six mois, qui sont moins à risque de développer la maladie d'Aujeszky car ne participant pas encore aux chasses.

L'amélioration de la communication auprès des chasseurs et propriétaires concernant les risques d'infection par le *PrV* de leur chien est également recommandée, en insistant sur l'importance d'éviter les morsures et de ne pas donner de viande ou d'abats de sangliers à leur chien pour consommation.

Par ailleurs, en l'absence d'informations supplémentaires sur le vaccin AUSKIPRA® BK, il est conseillé de surveiller plus attentivement dans les heures et jours suivant la vaccination les chiens de poids plus léger (<12 kg), les plus jeunes (< 9 mois) ainsi que les chiens sensibles aux adjuvants et ayant eu des réactions d'hypersensibilité post-vaccinale par le passé. Ces derniers pourraient présenter plus d'effets indésirables, notamment des signes cliniques locaux, les vétérinaires devant informer les propriétaires de ces risques.

D. Perspectives de l'étude

Cette étude avait pour objectif d'estimer les effets indésirables et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez les chiens de chasse dans le département de l'Aube afin d'envisager un protocole vaccinal applicable. En effet, en France, la maladie d'Aujeszky circule dans les populations de sangliers sauvages et des chiens de chasse peuvent être infectés suite à un contact avec ces derniers ou la consommation d'abats issus de sangliers infectés. Depuis 2021, une augmentation de la mortalité chez les chiens de chasse a été constatée dans plusieurs départements français, et notamment dans le département de l'Aube. Les demandes de vaccination des chiens de chasse auprès des vétérinaires sont donc également en augmentation. Cette vaccination est toutefois à ce jour peu pratiquée et peu d'information concernant l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK, bénéficiant désormais d'une ATU en France, sont actuellement disponibles. C'est dans ce but que cette étude a vu le jour dans le département de l'Aube.

Comme évoqué dans les paragraphes précédents, cette étude permet de présenter des premiers éléments de conclusions concernant le rapport bénéfice/risque de cette vaccination. Pour les chiens de la cohorte, le vaccin AUSKIPRA® BK a provoqué chez 34,4 % des chiens vaccinés au moins un épisode de signes locaux, chez 31,1 % au moins un épisode de signes d'atteinte de l'état général et chez 11,1 % au moins un épisode de signes graves, avec résolution systématique de ces effets indésirables. Par ailleurs, 45,6 % des chiens vaccinés n'ont présenté aucun effet indésirable suite à la vaccination. Ces données sont encourageantes pour un vaccin hors AMM, même si la fréquence des effets indésirables est bien plus importante que celles trouvées dans la littérature pour des vaccins avec AMM pour chien. Une prolongation de l'étude permettrait d'étudier les effets indésirables sur le plus long terme et notamment après plusieurs injections. En effet, certains effets indésirables pourraient être exacerbés par la vaccination successive, notamment les signes locaux par réaction d'hypersensibilité de type 1.

Par ailleurs, cette étude a montré que le vaccin AUSKIPRA® BK permet d'acquérir une séropositivité en anticorps anti-gB chez tous les chiens vaccinés suite aux deux injections de primo-vaccination, avec des anticorps neutralisants acquis pour 80,6 % des chiens suite aux deux injections de primo-vaccination mais une tendance à la diminution dans les six mois avant le rappel. Ainsi, la durée de l'immunité vaccinale n'a pu être pleinement estimée et il pourrait ainsi être intéressant de poursuivre l'étude sur une seconde année afin d'étudier la protection vaccinale sur le long terme et notamment selon les rappels réalisés, ce qui permettrait de préciser le protocole vaccinal.

Par ailleurs, malgré une séroprévalence importante chez les sangliers de la région, seuls deux chiens ont rencontré le *PrV* au cours de l'étude, dont un chien décédé ce qui ne permet pas de conclure avec certitude sur la capacité de protection virale du vaccin à ce jour. Une prolongation de cette étude permettrait alors de continuer à suivre cette cohorte et étudier plus précisément la protection vaccinale en espérant obtenir plus de chiens ayant rencontré le virus et ayant survécu à la maladie d'Aujeszky.

Cette prolongation d'étude permettrait également de s'interroger sur la présence ou non d'un effet amplificateur sur la mémoire immunitaire des rappels.

Par ailleurs, en poursuivant l'étude, il serait intéressant d'augmenter les effectifs de chiens dans la cohorte afin d'étudier plus précisément la dose de vaccin AUSKIPRA® BK nécessaire en fonction du poids de l'animal et d'adapter alors les doses au cas par cas en établissant un protocole vaccinal afin de diminuer l'apparition d'effets indésirables, notamment en séparant les chiens de moins de 12 kg de ceux de plus de 12 kg.

Une prolongation de l'étude permettrait également de se pencher sur l'influence du statut vaccinal des chiens par des vaccins contre d'autres herpesvirus, et de leurs parents, afin d'investiguer la potentialité de réactions croisées lors de dosage d'anticorps anti-gB de *PrV*. Le statut entier/stérilisé pourrait également être étudié, afin de vérifier si les hormones sexuelles influencent l'efficacité vaccinale.

Conclusion

À ce jour, la vaccination contre la maladie d'Aujeszky est peu pratiquée chez le chien de chasse, aucun vaccin ne disposant d'une AMM pour cette espèce en France. Le vaccin AUSKIPRA® BK, bénéficiant d'une ATU en France, est parfois utilisé, mais son efficacité, le protocole vaccinal recommandé et ses éventuels effets secondaires étaient jusqu'à présent peu connus. L'objectif de cette étude, réalisée sur une cohorte de 159 chiens de chasse du département de l'Aube, était ainsi d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien.

Cette étude a ainsi mis en évidence une relativement bonne assimilation clinique du vaccin ; 45,6 % (41/90) des chiens de l'étude n'ont en effet montré aucun signe clinique suite aux injections vaccinales, et dix chiens seulement (11,1 %, 10/90) ont présenté au moins un épisode de signes graves, avec une résolution en trois jours pour 80 % des signes cliniques graves. Les effets indésirables fréquemment retrouvés étaient des signes cliniques locaux (34,4%, 31/90) avec gonflement (22,2 %, 20/90) et chaleur (13,3 %, 12/90) puis des signes cliniques généraux (31,1 %, 28/90) avec prostration (18,9 %, 17/90) et modification de l'appétit (12,2 %, 11/90). La prévalence des effets indésirables semble ainsi acceptable, même si elle est supérieure à celle trouvée dans la littérature pour d'autres vaccins avec AMM chez le chien.

Concernant l'immunogénicité du vaccin, une séroconversion en anticorps anti-gB de tous les chiens vaccinés a été observée suite aux deux injections de primo-vaccination, malgré une légère diminution du nombre de chiens séropositifs six mois après la primo-vaccination (97,7 % des chiens séropositifs).

Des anticorps neutralisants étaient acquis pour 80,6 % (25/31) des chiens suite aux deux injections de primo-vaccination, avec toutefois diminution des anticorps neutralisants à 25,8 % (17 chiens redevenus séronégatifs) dans les six mois avant le rappel, encourageant ainsi la nécessité d'un rappel à six mois.

Durant les six mois entre la première injection vaccinale et le rappel, un chien parmi les 140 a rencontré le *PrV* entre la prise de sang n°3 et n°4 soit dans les six mois suivant la primo-vaccination. Ce chien possédait des anticorps anti-*PrV* vaccinaux au moment du contact avec le virus ainsi que des anticorps neutralisants après contact avec le virus. Ainsi le vaccin a permis de protéger avec certitude un chien de l'étude, qui a survécu à la maladie d'Aujeszky.

Malgré une apparente bonne intégration vaccinale avec présence d'anticorps anti-gB et présence d'anticorps neutralisants deux mois avant de rencontrer le virus, un chien vacciné, parmi les 140 de l'étude, est quant à lui décédé de la maladie d'Aujeszky.

Cette étude a contribué à l'obtention de premières conclusions sur la balance bénéfice/risque de la vaccination contre la maladie d'Aujeszky avec le vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien. Ces premiers résultats semblent encourageants pour établir un protocole vaccinal adapté au chien et en termes d'innocuité pour un vaccin hors AMM destiné en premier lieu aux porcs, mais son efficacité reste encore à déterminer. Une prolongation de l'étude sur une deuxième année, dans le même département, est actuellement en cours et permettra d'obtenir des réponses plus précises sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK chez le chien contre la maladie d'Aujeszky.

Liste des références bibliographiques

- ALTMAN, K.D., KELMAN, M., WARD, M.P. (2017) Are vaccine strain, type or administration protocol risk factors for canine parvovirus vaccine failure? *Veterinary Microbiology* vol. 210, p. 8-16. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.08.019>]
- AN, T.-Q., PENG, J.-M., TIAN, Z.-J., *et al.* (2013) Pseudorabies Virus Variant in Bartha-K61–Vaccinated Pigs, China, 2012. *Emerging Infectious Diseases journal - CDC* vol. 19, n° 11. [<https://doi.org/10.3201/eid1911.130177>]
- ANDRÉ-FONTAINE, G., TRIGER, L. (2018) MAT cross-reactions or vaccine cross-protection: retrospective study of 863 leptospirosis canine cases. *Heliyon* vol. 4, n° 11, p. e00869. [<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00869>]
- ANSES (2022) ATU n° 90047 concernant le vaccin AUSKIPRA BK du laboratoire HIPRA à destination des chiens. *In Anses*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ATU_AUSKIPRA-BK_R_23-03-09_Annexe.pdf] (consulté le 11/10/2023).
- ANSES (2021) Rapport annuel d'activité, année 2021 - Laboratoire National de Référence Maladie d'Aujeszky. *In Anses*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ft-RA2021LNR_PPN_Ploufragan_Maladie_Aujeszky.pdf] (consulté le 10/10/2022).
- AYDIN, S. (2015) A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* vol. 72, p. 4-15. [<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>]
- BOADELLA, M., GORTÁZAR, C. (2011) Effect of haemolysis and repeated freeze-thawing cycles on wild boar serum antibody testing by ELISA. *BMC Research Notes* vol. 4, p. 498. [<https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-498>]
- BOSMAN, K.J., MOURITS, M.C.M., OUDE LANSINK, A.G.J.M., *et al.* (2012) Minimization of the Impact of Aujeszky's Disease Outbreaks in The Netherlands: A Conceptual Framework. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 60, n° 4, p. 303-314. [<https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2012.01348.x>]
- BRIDEAU, A.D., CARD, J.P., ENQUIST, L.W. (2000) Role of pseudorabies virus Us9, a type II membrane protein, in infection of tissue culture cells and the rat nervous system. *Journal of Virology* vol. 74, n° 2, p. 834-845. [<https://doi.org/10.1128/jvi.74.2.834-845.2000>]
- BRITTLE, E.E., REYNOLDS, A.E., ENQUIST, L.W. (2004) Two modes of pseudorabies virus neuroinvasion and lethality in mice. *Journal of Virology* vol. 78, n° 23, p. 12951-12963. [<https://doi.org/10.1128/JVI.78.23.12951-12963.2004>]
- CANTILE, C., YOUSSEF, S. (2015) Nervous system. *In: Maxie G., Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 6e ed. St Louis, Saunders Ltd., p. 250-406.
- CARD, J.P., RINAMAN, L., LYNN, R.B., *et al.* (1993) Pseudorabies virus infection of the rat central nervous system: ultrastructural characterization of viral replication, transport, and pathogenesis. *The Journal of Neuroscience* vol. 13, n° 6, p. 2515-2539.

- CARD, J.P., RINAMAN, L., SCHWABER, J.S., *et al.* (1990) Neurotropic properties of pseudorabies virus: uptake and transneuronal passage in the rat central nervous system. *The Journal of Neuroscience* vol. 10, n° 6, p. 1974-1994.
- CARTIER, A., KOMAI, T., MASUCCI, M.G. (2003) The Us3 protein kinase of herpes simplex virus 1 blocks apoptosis and induces phosphorylation of the Bcl-2 family member Bad. *Experimental Cell Research* vol. 291, n° 1, p. 242-250. [[https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00375-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00375-6)]
- CHAPPUIS, C., SOULIER, DURET (1989) Immunisation of dogs and cats against Aujeszky's disease using a herpes subunit vaccine. *In WSAVA Congress, Harrogate, United Kingdom, 30 mars-2 avril.*
- CHARRIER, F., ROSSI, S., JORI, F., *et al.* (2018) Aujeszky's Disease and Hepatitis E Viruses Transmission between Domestic Pigs and Wild Boars in Corsica: Evaluating the Importance of Wild/Domestic Interactions and the Efficacy of Management Measures. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 5, p. 1. [<https://doi.org/mu>]
- CHENG, T.-Y., BUCKLEY, A., VAN GEELLEN, A., *et al.* (2020) Detection of pseudorabies virus antibody in swine oral fluid using a serum whole-virus indirect ELISA. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 32, n° 4, p. 535-541. [<https://doi.org/10.1177/1040638720924386>]
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (2011) Article L5143-4. *In Légifrance.* [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024198050/2020-12-27] (consulté le 10/10/2022).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2018a) RÈGLEMENT (UE) 2018/1881 de la Commission européenne du 3 décembre 2018 modifiant les annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, et XII du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), aux fins de couvrir les nanoformes des substances. *In EUR-Lex.* [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2018:308:FULL&from=DE>] (consulté le 10/07/2023).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2018b) Règlement d'exécution (UE) 2018/1882 de la Commission du 3 décembre 2018 sur l'application de certaines dispositions en matière de prévention et de lutte contre les maladies à des catégories de maladies répertoriées et établissant une liste des espèces et des groupes d'espèces qui présentent un risque considérable du point de vue de la propagation de ces maladies répertoriées. *In EUR-Lex.* [http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2018/1882/oj/fra] (consulté le 09/10/2022).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2008) 2008/185/CE : Décision de la commission du 21 février 2008 établissant des garanties supplémentaires concernant la maladie d'Aujeszky pour les porcs destinés aux échanges intracommunautaires et fixant les critères relatifs aux renseignements à fournir sur cette maladie. *In EUR-Lex.* [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008D0185-20210304&qid=1665264230611&from=fr>] (consulté le 08/10/2022).
- CONG, X., LEI, J.-L., XIA, S.-L., *et al.* (2016) Pathogenicity and immunogenicity of a gE/gI/TK gene-deleted pseudorabies virus variant in susceptible animals. *Veterinary Microbiology* vol. 182, p. 170-177. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.022>]

- DAVISON, A.J., EBERLE, R., EHLERS, B., *et al.* (2009) The order Herpesvirales. *Archives of Virology* vol. 154, n° 1, p. 171-177. [<https://doi.org/10.1007/s00705-008-0278-4>]
- DAVIS-POYNTER, N.J., FARRELL, H.E. (1996) Masters of deception: a review of herpesvirus immune evasion strategies. *Immunology and Cell Biology* vol. 74, n° 6, p. 513-522. [<https://doi.org/10.1038/icb.1996.84>]
- DEBLANC, C. (2022) Notice du test de détection d'anticorps anti-Aujeszky par la technique de neutralisation virale, communication par mail.
- DEBLANC, C., OGER, A., SIMON, G., *et al.* (2019) Genetic Diversity among Pseudorabies Viruses Isolated from Dogs in France from 2006 to 2018. *Pathogens* vol. 8, n° 4, p. E266. [<https://doi.org/10.3390/pathogens8040266>]
- DECARO, N., CAMPOLO, M., DESARIO, C., *et al.* (2005) Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals* vol. 33, n° 4, p. 261-267. [<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2005.06.004>]
- DELVA, J.L., NAUWYNCK, H.J., METTENLEITER, T.C., *et al.* (2020) The Attenuated Pseudorabies Virus Vaccine Strain Bartha K61: A Brief Review on the Knowledge Gathered During 60 Years of Research. *Pathogens* vol. 9, n° 11, p. E897. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9110897>]
- DENZIN, N., CONRATHS, F.J., METTENLEITER, T.C., *et al.* (2020) Monitoring of Pseudorabies in Wild Boar of Germany—A Spatiotemporal Analysis. *Pathogens* vol. 9, n° 4, p. 276. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9040276>]
- DGAL, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2017) DGAL/SDSPA/2017-727 : Note de service. In *Info.agriculture.gouv.* [<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2017-727>]
- DGAL, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2016) DGAL/SDSPA/2016-452 : Note de service. In *Info.agriculture.gouv.* [<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2016-452>] (consulté le 09/10/2022).
- DGAL, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2013a) DGAL/SDSPA/N2013-8010 : Note de service. In *Info.agriculture.gouv.* [<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-N2013-8010>]
- DGAL, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2013b) DGAL/SDSSA/N2013-8180 : Note de Service. In *Info.agriculture.gouv.* [<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-N2013-8180>]
- DGAL, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2019) DGAL/SDSPA/2019-389 : Instruction technique. In *Info.agriculture.gouv.* [<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2019-389>]
- DONALDSON, A.I., KITCHING, R.P. (1989) Transmission of foot-and-mouth disease by vaccinated cattle following natural challenge. *Research in Veterinary Science* vol. 46, n° 1, p. 9-14.
- DONG, B., ZARLENGA, D.S., REN, X. (2014) An Overview of Live Attenuated Recombinant Pseudorabies Viruses for Use as Novel Vaccines. *Journal of Immunology Research* vol. 2014, p. e824630. [<https://doi.org/10.1155/2014/824630>]
- DORY, D., TORCHÉ, A.-M., BÉVEN, V., *et al.* (2005) Effective protection of pigs against lethal Pseudorabies virus infection after a single injection of low-dose Sindbis-derived plasmids encoding

- PrV gB, gC and gD glycoproteins. *Vaccine* vol. 23, n° 26, p. 3483-3491. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.10.050>]
- DUFOUR, V., CHEVALLIER, S., CARIOLET, R., *et al.* (2000) Induction of porcine cytokine mRNA expression after DNA immunization and pseudorabies virus infection. *Journal of Interferon & Cytokine Research* vol. 20, n° 10, p. 889-895. [<https://doi.org/10.1089/10799900050163262>]
- ECOLEES NATIONALES VÉTÉRINAIRES FRANÇAISES (2022) Maladies règlementées des Suidés. Lyon, Merial.
- ELFORD, W.J., GALLOWAY, I.A. (1936) The Size of the Virus of Aujeszky's Disease ("Pseudo-rabies", "Infectious Bulbar Paralysis", "Mad-itch") by Ultrafiltration Analysis. *Epidemiology & Infection* vol. 36, n° 4, p. 536-539. [<https://doi.org/10.1017/S0022172400043886>]
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2021) Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit : vaccin Suvaxyn Aujeszky 783 + O/W. In *European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suvaxyn-ajeszky-783-o/w-epar-product-information_fr.pdf] (consulté le 05/02/2023).
- EZURA, K., USAMI, Y., TAJIMA, K., *et al.* (1995) Gastrointestinal and skin lesions in piglets naturally infected with pseudorabies virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 7, n° 4, p. 451-455. [<https://doi.org/10.1177/104063879500700405>]
- FÉDÉRATION DES CHASSEURS DE L'AUBE (2022) Rapport d'activité et moral 2020/2021. In *Fédération des Chasseurs de l'Aube*. [<https://www.fdc10.org/wp-content/uploads/2022/04/FEDE-CHASSE-RAPPORT-2021-BDEF.pdf>] (consulté le 22/12/2022).
- FERRARI, M., METTENLEITER, T.C., ROMANELLI, M.G., *et al.* (2000) A Comparative Study of Pseudorabies Virus (PRV) Strains with Defects in Thymidine Kinase and Glycoprotein Genes. *Journal of Comparative Pathology* vol. 123, n° 2, p. 152-163. [<https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0406>]
- FREULING, C.M., MÜLLER, T.F., METTENLEITER, T.C. (2017) Vaccines against pseudorabies virus (PrV). *Veterinary Microbiology* vol. 206, p. 3-9. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.11.019>]
- FUCHS, W., KLUPP, B.G., GRANZOW, H., *et al.* (2002) The interacting UL31 and UL34 gene products of pseudorabies virus are involved in egress from the host-cell nucleus and represent components of primary enveloped but not mature virions. *Journal of Virology* vol. 76, n° 1, p. 364-378. [<https://doi.org/10.1128/jvi.76.1.364-378.2002>]
- GERARDO IGLESIAS, J., HARKNESS, J.W. (1988) Studies of transplacental and perinatal infection with two clones of a single Aujeszky's disease (Pseudorabies) virus isolate. *Veterinary Microbiology* vol. 16, n° 3, p. 243-254. [[https://doi.org/10.1016/0378-1135\(88\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0378-1135(88)90028-4)]
- GERDTS, V., JÖNS, A., MAKOSCHEY, B., *et al.* (1997) Protection of pigs against Aujeszky's disease by DNA vaccination. *The Journal of General Virology* vol. 78 (Pt 9), p. 2139-2146. [<https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-9-2139>]
- GOLDBERG, M., ZINS, M. (2012) Principe et intérêt des cohortes épidémiologiques. *Actualité et dossier en santé publique* n° 78, p. 14-18.

- GORTÁZAR, C., FERROGLIO, E., HÖFLE, U., *et al.* (2007) Diseases shared between wildlife and livestock: a European perspective. *European Journal of Wildlife Research* vol. 53, n° 4, p. 241-256. [<https://doi.org/10.1007/s10344-007-0098-y>]
- GRABOWSKA, A.K., LIPÍŃSKA, A.D., ROHDE, J., *et al.* (2009) New baculovirus recombinants expressing Pseudorabies virus (PRV) glycoproteins protect mice against lethal challenge infection. *Vaccine* vol. 27, n° 27, p. 3584-3591. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.067>]
- GRANZOW, H., KLUPP, B.G., METTENLEITER, T.C. (2005a) Entry of Pseudorabies Virus: an Immunogold-Labeling Study. *Journal of Virology* vol. 79, n° 5, p. 3200. [<https://doi.org/10.1128/JVI.79.5.3200-3205.2005>]
- GRANZOW, H., KLUPP, B.G., METTENLEITER, T.C. (2005b) Entry of Pseudorabies Virus: an Immunogold-Labeling Study. *Journal of Virology* vol. 79, n° 5, p. 3200-3205. [<https://doi.org/10.1128/JVI.79.5.3200-3205.2005>]
- HALVORSON, D.A. (2002) The control of H5 or H7 mildly pathogenic avian influenza: a role for inactivated vaccine. *Avian Pathology* vol. 31, n° 1, p. 5-12. [<https://doi.org/10.1080/03079450120106570>]
- HAN, Y.W., ALEYNAS, A.G., GEORGE, J.A., *et al.* (2008) Polarization of protective immunity induced by replication-incompetent adenovirus expressing glycoproteins of pseudorabies virus. *Experimental & Molecular Medicine* vol. 40, n° 6, p. 583-595. [<https://doi.org/10.3858/emm.2008.40.6.583>]
- HE, W., AUCLERT, L.Z., ZHAI, X., *et al.* (2019) Interspecies Transmission, Genetic Diversity, and Evolutionary Dynamics of Pseudorabies Virus. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 219, n° 11, p. 1705-1715. [<https://doi.org/10.1093/infdis/jiy731>]
- HELKE, K.L., EZELL, P.C., DURAN-STRUUCK, R., *et al.* (2015) Biology and Diseases of Swine. *Laboratory Animal Medicine* p. 695-769. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00016-X>]
- HONG, Q., QIAN, P., LI, X.-M., *et al.* (2007) A recombinant pseudorabies virus co-expressing capsid proteins precursor P1-2A of FMDV and VP2 protein of porcine parvovirus: a trivalent vaccine candidate. *Biotechnology Letters* vol. 29, n° 11, p. 1677-1683. [<https://doi.org/10.1007/s10529-007-9459-6>]
- INRAE (2022) Bulletin hebdomadaire de veille sanitaire internationale en santé animale du 12/04/2022 | Semaine du 04 au 10/04/2022. In *Plateforme ESA*. [<https://www.plateforme-esa.fr/fr/node/1251>] (consulté le 10/10/2022).
- ISHIGURO, N., NISHIMURA, M. (2005) Genetic Profile and Serosurvey for Virus Infections of Japanese Wild Boars in Shikoku Island. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 67, n° 6, p. 563-568. [<https://doi.org/10.1292/jvms.67.563>]
- JIANG, Y., FANG, L., XIAO, S., *et al.* (2007) Immunogenicity and protective efficacy of recombinant pseudorabies virus expressing the two major membrane-associated proteins of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vaccine* vol. 25, n° 3, p. 547-560. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.032>]
- JORF (2009) N°0037 : Arrêté du 28 janvier 2009 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la maladie d'Aujeszky dans les départements reconnus « indemnes de maladie d'Aujeszky ». In *Légifrance*.

[https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020247320?isAdvancedResult=&page=2&pageSize=10&query=aujeszky&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=all&typePagination=DEFAULT] (consulté le 09/10/2022).

JORF (1997) Arrêté du 21 avril 1997 relatif à la mise sous surveillance des animaux mordeurs ou griffeurs visés à l'article 232-1 du code rural. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000564885/>] (consulté le 10/07/2023).

JORF (2009b) N°0198 : Arrêté du 20 août 2009 fixant diverses mesures financières relatives à la lutte contre la maladie d'Aujeszky. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000021003232>] (consulté le 09/10/2022).

KAPLAN, A.S., VATTER, A.E. (1959) A comparison of herpes simplex and pseudorabies viruses. *Virology* vol. 7, n° 4, p. 394-407. [[https://doi.org/10.1016/0042-6822\(59\)90068-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(59)90068-6)]

KETUSING, N., REEVES, A., PORTACCI, K., *et al.* (2014) Evaluation of Strategies for the Eradication of Pseudorabies Virus (Aujeszky's Disease) in Commercial Swine Farms in Chiang-Mai and Lampoon Provinces, Thailand, Using a Simulation Disease Spread Model. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 61, n° 2, p. 169-176. [<https://doi.org/10.1111/tbed.12017>]

KIT, S., KIT, M., PIRTLE, E.C. (1985) Attenuated properties of thymidine kinase-negative deletion mutant of pseudorabies virus. *American Journal of Veterinary Research* vol. 46, n° 6, p. 1359-1367.

KLINGBEIL, K., LANGE, E., TEIFKE, J.P., *et al.* (2014) Immunization of pigs with an attenuated pseudorabies virus recombinant expressing the haemagglutinin of pandemic swine origin H1N1 influenza A virus. *Journal of General Virology* vol. 95, n° 4, p. 948-959. [<https://doi.org/10.1099/vir.0.059253-0>]

KONG, H., ZHANG, K., LIU, Y., *et al.* (2013) Attenuated live vaccine (Bartha-K16) caused pseudorabies (Aujeszky's disease) in sheep. *Veterinary Research Communications* vol. 37, n° 4, p. 329-332. [<https://doi.org/10.1007/s11259-013-9568-8>]

KOPPERS-LALIC, D., REITS, E.A.J., RESSING, M.E., *et al.* (2005) Varicelloviruses avoid T cell recognition by UL49.5-mediated inactivation of the transporter associated with antigen processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 102, n° 14, p. 5144-5149. [<https://doi.org/10.1073/pnas.0501463102>]

LA DÉPÊCHE VÉTÉRINAIRE (2022) Aujeszky : ATU pour un vaccin chez le chien. *In La dépêche Vétérinaire*. [https://www.depecheveterinaire.com/aujeszky-atu-pour-un-vaccin-chez-le-chien_679E55863869A667.html] (consulté le 12/07/2023).

LAIDOUDI, Y., DAVOUST, B., WATIER-GRILLOT, S., *et al.* (2022) Serological Survey of Aujeszky's Disease in Wild Boar from Southeastern France. *Pathogens* vol. 11, n° 10, p. 1107. [<https://doi.org/10.3390/pathogens11101107>]

LARI, A., LORENZI, D., NIGRELLI, D., *et al.* (2006) Pseudorabies virus in European wild boar from central Italy. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 42, n° 2, p. 319-324. [<https://doi.org/10.7589/0090-3558-42.2.319>]

LEE, B.-Y., PARK, C.-K., LEE, E.-S., *et al.* (2006) Economic impact assessment for Aujeszky's disease outbreaks Introduction This study was conducted to evaluate the economic impact Of ADV infection in. - ppt download. [<https://slideplayer.com/slide/11769083/>] (consulté le 15/05/2022).

- LEI, J.-L., XIA, S.-L., WANG, Y., *et al.* (2016) Safety and immunogenicity of a gE/gI/TK gene-deleted pseudorabies virus variant expressing the E2 protein of classical swine fever virus in pigs. *Immunology Letters* vol. 174, p. 63-71. [<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.04.014>]
- LIANG, X., SUN, L., YU, T., *et al.* (2016) A CRISPR/Cas9 and Cre/Lox system-based express vaccine development strategy against re-emerging Pseudorabies virus. *Scientific Reports* vol. 6, p. 19176. [<https://doi.org/10.1038/srep19176>]
- LIN, W., SHAO, Y., TAN, C., *et al.* (2019) Commercial vaccine against pseudorabies virus: A hidden health risk for dogs. *Veterinary Microbiology* vol. 233, p. 102-112. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.04.031>]
- LIU, Y., CHEN, Q., RAO, X., *et al.* (2018b) An economic assessment of pseudorabies (Aujeszky' disease) elimination on hog farms in China. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 163. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.12.005>]
- LIU, Y., ZHANG, S., XU, Q., *et al.* (2018a) Investigation on pseudorabies prevalence in Chinese swine breeding farms in 2013-2016. *Tropical Animal Health and Production* vol. 50, n° 6, p. 1279-1285. [<https://doi.org/10.1007/s11250-018-1555-1>]
- LOHEZIC, J. (2018a) Effets indésirables graves des vaccins chez le chien : étude rétrospective. *In Anses*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/Effets%20indesirables%20vaccins%20chiens%20_version%200auteur.pdf] (consulté le 23/09/2022).
- LOHEZIC, J. (2018b) Etude rétrospective des déclarations d'évènements indésirables graves suite à l'utilisation de vaccin chez le chien. Thèse de Médecine vétérinaire. Toulouse, Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.
- LOHEZIC, J., FRESNAY, E., BÉGON, E., *et al.* (2018) Effets indésirables graves des vaccins chez le chien : réalité chiffrée - Le Point Vétérinaire n° 390 du 01/11/2018. *In Le Point Vétérinaire*. [<https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-390/effets-indesirables-graves-des-vaccins-chez-le-chien-realite-chiffree.html>] (consulté le 21/08/2022).
- MARCÉ, C., DEBLANC, C., OGER, A., *et al.* (2014) Bilan de la surveillance de la maladie d'Aujeszky en France en 2013 : maintien du statut indemne de maladie d'aujeszky en France continentale. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mq-BE64-art12.pdf>] (consulté le 09/10/2022).
- MARCÉ, C., DEBLANC, C., OGER, A. (2010) Bilan de la surveillance de la maladie d'Aujeszky en 2010: détection de foyers en élevage plein air. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mq-BE46-art12.pdf>] (consulté le 15/05/2022).
- MARCÉ, C., OGER, A., BOURRY (2016) Maintien du statut indemne de maladie d'Aujeszky en 2014: amélioration du dépistage dans les élevages à risque mais baisse de la vigilance des acteurs de la filière. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mq-BE71-art12.pdf>] (consulté le 08/10/2022).
- MARCÉ, C., POL, F., SIMON, G. (2012a) Bilan de la surveillance de la maladie d'Aujeszky en France en 2011 : confirmation du statut indemne de maladie d'Aujeszky en France continentale. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mq-BE54-art12.pdf>] (consulté le 09/10/2022).

- MARCÉ, C., SIMON, OGER (2012b) Bilan de la surveillance de la maladie d'Aujeszky en France en 2012 : maintien du statut indemne de maladie d'Aujeszky en France continentale. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE59-art13.pdf>] (consulté le 12/01/2022).
- MARESCH, C., LANGE, E., TEIFKE, J.P., *et al.* (2012) Oral immunization of wild boar and domestic pigs with attenuated live vaccine protects against Pseudorabies virus infection. *Veterinary Microbiology* vol. 161, n° 1-2, p. 20-25. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.07.002>]
- MELIS, C., SZAFRANSKA, P., JEDRZEJEWSKA, B., *et al.* (2006) Biogeographical variation in the population density of wild boar (*Sus scrofa*) in western Eurasia. *In Journal of Biogeography*. [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2699.2006.01434.x>] (consulté le 08/10/2022).
- MENGELING, W.L., BROCKMEIER, S.L., LAGER, K.M., *et al.* (1997) The role of biotechnologically engineered vaccines and diagnostics in pseudorabies (Aujeszky's disease) eradication strategies. *Veterinary Microbiology, Eradication of Aujeszky's Disease (Pseudorabies) Virus Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* vol. 55, n° 1, p. 49-60. [[https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(96\)01306-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(96)01306-5)]
- MENGELING, W.L., LAGER, K.M., VOLZ, D.M., *et al.* (1992) Effect of various vaccination procedures on shedding, latency, and reactivation of attenuated and virulent pseudorabies virus in swine. *American Journal of Veterinary Research* vol. 53, n° 11, p. 2164-2173.
- METTENLEITER, T.C. (2020) Aujeszky's Disease and the Development of the Marker/DIVA Vaccination Concept. *Pathogens* vol. 9, n° 7, p. 563. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9070563>]
- METTENLEITER, T.C. (2000) Aujeszky's disease (pseudorabies) virus: the virus and molecular pathogenesis--state of the art, June 1999. *Veterinary Research* vol. 31, n° 1, p. 99-115. [<https://doi.org/10.1051/vetres:2000110>]
- METTENLEITER, T.C., EHLERS, B., MÜLLER, T., *et al.* (2019) Herpesviruses. *In: J.J. Zimmerman, L.A. Karriker, A. Ramirez, K.J. Schwartz, G.W. Stevenson, J. Zhang, Diseases of Swine. 11th Edition. Hoboken, John Wiley & Sons, Ltd, p. 548-575. [<https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch35>]*
- METTENLEITER, T.C., LUKÁCS, N., RZIHA, H.J. (1985) Pseudorabies virus avirulent strains fail to express a major glycoprotein. *Journal of Virology* vol. 56, n° 1, p. 307-311. [<https://doi.org/10.1128/jvi.56.1.307-311.1985>]
- MIYAJI, K., SUZUKI, A., SHIMAKURA, H., *et al.* (2012) Large-scale survey of adverse reactions to canine non-rabies combined vaccines in Japan. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 145, n° 1, p. 447-452. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.12.023>]
- MONROE, W.E. (1989) Clinical signs associated with pseudorabies in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 195, n° 5, p. 599-602.
- MOORE, G.E., GUPTILL, L.F., WARD, M.P., *et al.* (2005) Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 227, n° 7, p. 1102-1108. [<https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1102>]
- MOORMANN, R.J.M., DE ROVER, T., BRIAIRE, J., *et al.* (s. d.) Inactivation of the thymidine kinase gene of a gl deletion mutant of pseudorabies virus generates a safe but still highly immunogenic vaccine

- strain. *Journal of General Virology* vol. 71, n° 7, p. 1591-1595. [<https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-7-1591>]
- MORTUREUX, M. (2010) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la mise en place de dérogations à la réglementation en vigueur à la suite de la découverte de foyers de maladie d'Aujeszky dans les Pyrénées-Atlantiques. *In Anses*. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2010sa0224.pdf>] (consulté le 15/05/2023).
- MÜLLER, A., MELO, N., GONZÁLEZ-BARRIO, D., *et al.* (2021) Aujeszky's Disease in hunted wild boar (*Sus Scrofa*) in the Iberian Peninsula. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 57, n° 3, p. 543-552. [<https://doi.org/10.7589/JWD-D-20-00197>]
- MÜLLER, T., BÄTZA, H.-J., SCHLÜTER, H., *et al.* (2003) Eradication of Aujeszky's disease in Germany. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* vol. 50, n° 5, p. 207-213. [<https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00666.x>]
- MÜLLER, T., HAHN, E.C., TOTTEWITZ, F., *et al.* (2011) Pseudorabies virus in wild swine: a global perspective. *Archives of Virology* vol. 156, n° 10, p. 1691. [<https://doi.org/10.1007/s00705-011-1080-2>]
- MÜLLER, T., KLUPP, B.G., FREULING, C., *et al.* (2010) Characterization of pseudorabies virus of wild boar origin from Europe. *Epidemiology and Infection* vol. 138, n° 11, p. 1590-1600. [<https://doi.org/10.1017/S0950268810000361>]
- MÜLLER, T., TEUFFERT, J., STAUBACH, C., *et al.* (2005) Long-term studies on maternal immunity for Aujeszky's disease and classical swine fever in wild boar piglets. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* vol. 52, n° 10, p. 432-436. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2005.00896.x>]
- MÜLLER, T.F., TEUFFERT, J., ZELLMER, R., *et al.* (2001) Experimental infection of European wild boars and domestic pigs with pseudorabies viruses with differing virulence. *American Journal of Veterinary Research* vol. 62, n° 2, p. 252-258. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.252>]
- MUYLKENS, B., LINDEN, A., JOLLY, S., *et al.* (2006) Evaluation et prévention du risque de la maladie d'Aujeszky chez le chien de chasse. *In Orbi.Ulège*. [<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/71058/1/2006-AUJESZ.pdf>] (consulté le 10/10/2022).
- NIEWIESK, S. (2014) Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Frontiers in Immunology* vol. 5, n° September, p. 446. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00446>]
- OLANDER, H.J., SAUNDERS, J.R., GUSTAFSON, D.P., *et al.* (1966) Pathologic findings in swine affected with a virulent strain of Aujeszky's virus. *Pathologia Veterinaria* vol. 3, n° 1, p. 64-82. [<https://doi.org/10.1177/030098586600300104>]
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (2023) Manuel terrestre OIE. *In World Organisation for Animal Health*. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.01.02_AUJESZKYS.pdf] (consulté le 15/05/2023).
- OU, J., CAI, S., ZHENG, F., *et al.* (2020) Human pseudorabies virus infection: A new threat in China. *The Journal of Infection* vol. 80, n° 5, p. 578-606. [<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.12.018>]

- PACINI, M.I., FORZAN, M., CILIA, G., *et al.* (2020) Detection of Pseudorabies Virus in Wild Boar Foetus. *Animals* vol. 10, n° 2, p. E366. [<https://doi.org/10.3390/ani10020366>]
- PAK, S.-I., PARK, C.-K., MOON, O.-K., *et al.* (2009) Partial Budget Modeling of Economic Losses of Aujeszky's Disease. *Korean Journal of Veterinary Research* vol. 49, n° 4, p. 329-334.
- PASICK, J. (2004) Application of DIVA vaccines and their companion diagnostic tests to foreign animal disease eradication. *Animal Health Research Reviews* vol. 5, n° 2, p. 257-262. [<https://doi.org/10.1079/ahr200479>]
- PAYNE, A. (2015) Bilan sanitaire du sanglier vis-à-vis de la trichinellose, de la maladie d'Aujeszky, de la brucellose, de l'hépatite E et des virus influenza porcins en France. *In Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE44-art1.pdf>] (consulté le 15/05/2022).
- PENSAERT, M.B., COMMEYNE, S., ANDRIES, K. (1980) Vaccination of dogs against pseudorabies (Aujeszky's disease), using an inactivated-virus vaccine. *American Journal of Veterinary Research* vol. 41, n° 12, p. 2016-2019.
- POL, F., LE POTIER, M.-F. (2011) Herpesvirose chez le porc : la maladie d'Aujeszky. [<https://raw-feeding-prey-model.fr/wp-content/uploads/2018/11/Aujeszky-2.pdf>] (consulté le 08/10/2022).
- POMERANZ, L.E., REYNOLDS, A.E., HENGARTNER, C.J. (2005) Molecular Biology of Pseudorabies Virus: Impact on Neurovirology and Veterinary Medicine. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* vol. 69, n° 3, p. 462-500. [<https://doi.org/10.1128/MMBR.69.3.462-500.2005>]
- POMORSKA-MÓL, M., MARKOWSKA-DANIEL, I. (2010) Interferon-gamma secretion and proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells after vaccination of pigs against Aujeszky's disease in the presence of maternal immunity. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* vol. 58, n° 3, p. 405-411. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00651.x>]
- QUIROGA, M.I., NIETO, J.M., SUR, J., *et al.* (1998) Diagnosis of Aujeszky's disease virus infection in dogs by use of immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A* vol. 45, n° 2, p. 75-81. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1998.tb00803.x>]
- REN, M., LIN, H., CHEN, S., *et al.* (2018) Detection of pseudorabies virus by duplex droplet digital PCR assay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 30, n° 1, p. 105-112. [<https://doi.org/10.1177/1040638717743281>]
- ROGIE, S. (2020) Coronavirus : la prolifération des sangliers s'est accentuée pendant le confinement. *In ici, par France Bleu et France 3*. [<https://www.francebleu.fr/infos/societe/coronavirus-la-proliferation-des-sangliers-pendant-le-confinement-inquiete-1589022243>] (consulté le 09/12/2022).
- ROMERO, C.H., MEADE, P.N., SHULTZ, J.E., *et al.* (2001) Venereal transmission of pseudorabies viruses indigenous to feral swine. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 37, n° 2, p. 289-296. [<https://doi.org/10.7589/0090-3558-37.2.289>]
- ROOIJ, E.M.A. van, BRUIN, M.G.M. de, VISSER, Y.E. de, *et al.* (2000) Analysis of protective immunity against PRV infection in pigs using attenuated and inactivated PRV vaccines. *Veterinary Research* vol. 31, n° 1, p. 135-135. [<https://doi.org/10.1051/vetres:2000063>]
- ROSSI, S. (2015) Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation n°72 – Décembre 2015. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE72-art1.pdf>] (consulté le 22/09/2022).

- ROSSI, S., HARS, J., GARIN-BASTUJI, B., *et al.* (2008) Résultats de l'enquête nationale sérologique menée chez le sanglier sauvage (2000-2004). In *Anses*. [<https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE29-art2.pdf>] (consulté le 09/10/2022).
- RUIZ-FONS, F., SEGALÉS, J., GORTÁZAR, C. (2008) A review of viral diseases of the European wild boar: effects of population dynamics and reservoir rôle. *Veterinary Journal* vol. 176, n° 2, p. 158-169. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.02.017>]
- RUIZ-FONS, F., VIDAL, D., HÖFLE, U., *et al.* (2007) Aujeszky's disease virus infection patterns in European wild boar. *Veterinary Microbiology* vol. 120, n° 3-4, p. 241-250. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.11.003>]
- RUSSELL, W.C.Y. (2000) Update on adenovirus and its vectors. *Journal of General Virology* vol. 81, n° 11, p. 2573-2604. [<https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-11-2573>]
- SAADE, G., DEBLANC, C., BOUGON, J., *et al.* (2020) Coinfections and their molecular consequences in the porcine respiratory tract. *Veterinary Research* vol. 51, n° 1, p. 80. [<https://doi.org/10.1186/s13567-020-00807-8>]
- SANDFOSS, M.R. (2010) A Serosurvey of Feral Pigs (*Sus scrofa*) in Eastern North Carolina. Thèse de Master scientifique. Raleigh, Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique, North Carolina State University.
- SAWITZKY, D. (1997) Transmission, species specificity, and pathogenicity of Aujeszky's disease virus. *Archives of Virology. Supplementum* vol. 13, p. 201-206. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6534-8_19]
- SCHMIDT, N.J., DENNIS, J., LENNETTE, E.H. (1976) Plaque reduction neutralization test for human cytomegalovirus based upon enhanced uptake of neutral red by virus-infected cells. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 4, n° 1, p. 61-66. [<https://doi.org/10.1128/jcm.4.1.61-66.1976>]
- SCHOENBAUM, M.A., ZIMMERMAN, J.J., BERAN, G.W., *et al.* (1990) Survival of pseudorabies virus in aerosol. *American Journal of Veterinary Research* vol. 51, n° 3, p. 331-333.
- SEHL, J., TEIFKE, J.P. (2020) Comparative Pathology of Pseudorabies in Different Naturally and Experimentally Infected Species—A Review. *Pathogens* vol. 9, n° 8, p. 633. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9080633>]
- SHOPE, R.E. (1931) An experimental study of « Mad Itch » with especial reference to its relationship to pseudorabies. *The Journal of Experimental Medicine* vol. 54, n° 2, p. 233-248. [<https://doi.org/10.1084/jem.54.2.233>]
- SIEGRIST, C.-A. (2003) Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine, Protection of Newborns through Maternal Immunization* vol. 21, n° 24, p. 3406-3412. [[https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00342-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00342-6)]
- SIEGRIST, C.-A. (2001) Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* vol. 19, n° 25, p. 3331-3346. [[https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00028-7)]
- SKINNER, G.R., AHMAD, A., DAVIES, J.A. (2001) The infrequency of transmission of herpesviruses between humans and animals; postulation of an unrecognised protective host mechanism.

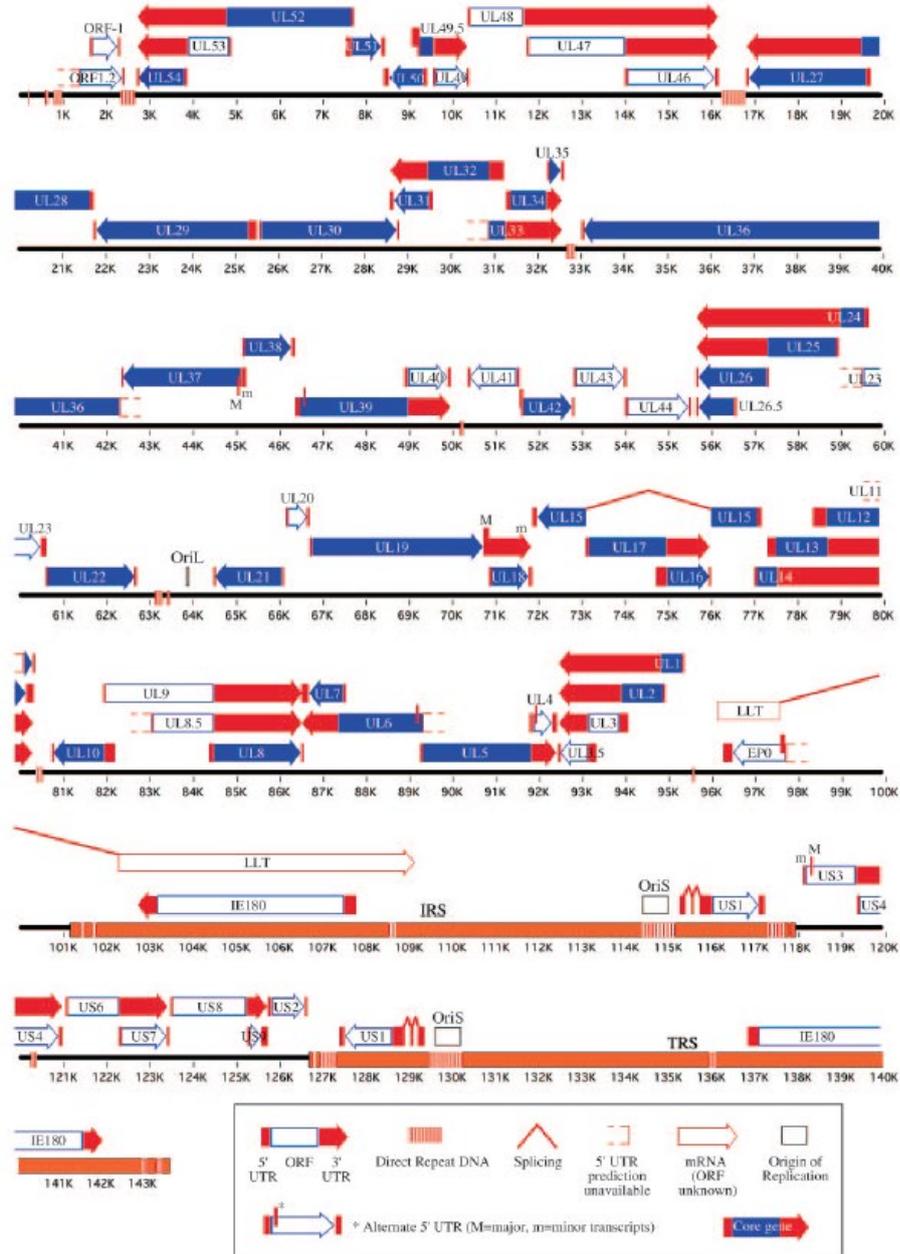
- Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 24, n° 4, p. 255-269. [[https://doi.org/10.1016/s0147-9571\(01\)00014-5](https://doi.org/10.1016/s0147-9571(01)00014-5)]
- SKODA, R., BRAUNER, I., S'ADECKY, E., *et al.* (1964) Immunization against Aujeszky's disease with live vaccine. II. Immunization of pigs under laboratory conditions. *Acta Virologica* vol. 8, p. 123-134.
- SOUZA, A.P.D., HAUT, L., REYES-SANDOVAL, A., *et al.* (2005) Recombinant viruses as vaccines against viral diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* vol. 38, n° 4, p. 509-522. [<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2005000400004>]
- SPEAR, P.G., EISENBERG, R.J., COHEN, G.H. (2000) Three Classes of Cell Surface Receptors for Alphaherpesvirus Entry. *Virology* vol. 275, n° 1, p. 1-8. [<https://doi.org/10.1006/viro.2000.0529>]
- SPICKLER, A.R. (2017) Maladie d'Aujeszky, Fiche de renseignement - Extrait de <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>. [https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/fr/aujeszkys_disease-fr.pdf] (consulté le 22/09/2022).
- TAN, L., YAO, J., YANG, Y., *et al.* (2021) Current Status and Challenge of Pseudorabies Virus Infection in China. *Virologica Sinica* vol. 36, n° 4, p. 588-607. [<https://doi.org/10.1007/s12250-020-00340-0>]
- TATAROV, G. (1968) An apathogenic mutant of the Aujeszky virus induced by 5-iodo-2-deoxyuridine (IDU). *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B* vol. 15, n° 8, p. 847-853. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1968.tb00956.x>]
- THE CENTER FOR FOOD SECURITY & PUBLIC HEALTH (2017) Maladie d'Aujeszky. *In The Center for Food Security & Public Health*. [https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/fr/aujeszkys_disease-fr.pdf] (consulté le 15/05/2022).
- TOMA, B., DUFOUR, B., BÉNET, J.-J., *et al.* (2018) Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. Polycopié., 4^{ème} édition. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité d'Epidémiologie.
- TONG, W., LI, G., LIANG, C., *et al.* (2016) A live, attenuated pseudorabies virus strain JS-2012 deleted for gE/gI protects against both classical and emerging strains. *Antiviral Research* vol. 130, p. 110-117. [<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.002>]
- TONG, W., LIU, F., ZHENG, H., *et al.* (2015) Emergence of a Pseudorabies virus variant with increased virulence to piglets. *Veterinary Microbiology* vol. 181, n° 3-4, p. 236-240. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.09.021>]
- TRYLAND, M., HANDELAND, K., BRATBERG, A.-M., *et al.* (2006) Persistence of antibodies in blood and body fluids in decaying fox carcasses, as exemplified by antibodies against *Microsporum canis*. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 48, n° 1, p. 10. [<https://doi.org/10.1186/1751-0147-48-10>]
- TU, L., ZHAO, J., CHEN, Q., *et al.* (2022) Assessing the Risk of Commercial Vaccines Against Pseudorabies Virus in Cats. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 857834. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.857834>]
- UNDERWOOD, W.J., BLAUWIEKEL, R., DELANO, M.L., *et al.* (2015) Chapter 15 - Biology and Diseases of Ruminants (Sheep, Goats, and Cattle). *In* Fox, J.G., Anderson, L.C., Otto, G.M., *et al.* (Éd.), *Laboratory Animal Medicine*, 3rd Edition. Amsterdam, Elsevier, p. 623-694. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00015-8>]

- VALLI, J.L. (2015) Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 56, n° 10, p. 1090-1092.
- VAN HERCK, H., BAUMANS, V., BRANDT, C.J., *et al.* (2001) Blood sampling from the retro-orbital plexus, the saphenous vein and the tail vein in rats: comparative effects on selected behavioural and blood variables. *Laboratory Animals* vol. 35, n° 2, p. 131-139. [<https://doi.org/10.1258/0023677011911499>]
- VAN OIRSCHOT, J.T., KAASHOEK, M.J., RIJSEWIJK, F.A., *et al.* (1996) The use of marker vaccines in eradication of herpesviruses. *Journal of Biotechnology* vol. 44, n° 1-3, p. 75-81. [[https://doi.org/10.1016/0168-1656\(95\)00129-8](https://doi.org/10.1016/0168-1656(95)00129-8)]
- VAN ROOIJ, E.M.A., RIJSEWIJK, F. a. M., MOONEN-LEUSEN, H.W., *et al.* (2010) Comparison of different prime-boost regimes with DNA and recombinant Orf virus based vaccines expressing glycoprotein D of pseudorabies virus in pigs. *Vaccine* vol. 28, n° 7, p. 1808-1813. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.12.004>]
- WANG, J., CUI, X., WANG, X., *et al.* (2020) Efficacy of the Bartha-K61 vaccine and a gE-gI/TK-prototype vaccine against variant porcine pseudorabies virus (vPRV) in piglets with sublethal challenge of vPRV. *Research in Veterinary Science* vol. 128, p. 16-23. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.10.005>]
- WANG, J., SONG, Z., GE, A., *et al.* (2018) Safety and immunogenicity of an attenuated Chinese pseudorabies variant by dual deletion of TK&gE genes. *BMC Veterinary Research* vol. 14, n° 1, p. 287. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1536-7>]
- WANG, M., WANG, L., ZHAO, Q. (2019) Efficacy evaluation of two live virus vaccines against an emerging pseudorabies virus variant. *Polish Journal of Veterinary Sciences* vol. 22, n° 4, p. 639-645. [<https://doi.org/10.24425/pjvs.2019.129975>]
- WANG, T., XIAO, Y., YANG, Q., *et al.* (2015) Construction of a gE-Deleted Pseudorabies Virus and Its Efficacy to the New-Emerging Variant PRV Challenge in the Form of Killed Vaccine. *BioMed Research International* vol. 2015, p. 684945. [<https://doi.org/10.1155/2015/684945>]
- WENDLING, S., DEBLANC, C., OGER, A., *et al.* (2020) Maintien du statut indemne de maladie d'Aujeszky en France continentale et sur l'Île de la Réunion en 2016. *In Anses*. [https://be.anses.fr/sites/default/files/N-030_2021-08-04_Aujeszky_MaqF.pdf] (consulté le 15/05/2022).
- WENDLING, S., DEBLANC, C., OGER, A., *et al.* (2018) Maintien du statut indemne de maladie d'Aujeszky en France continentale et sur l'île de la Réunion en 2015. *In Anses*. [https://be.anses.fr/sites/default/files/2018-06-18_BE83-MRE_VF-Aujeszky.pdf] (consulté le 09/10/2022).
- WILLEMSE, A., RONDHUIS, P.R., GOEDEGEBUURE, S.A., *et al.* (1977) An atypical form of Aujeszky's disease after vaccination. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* vol. 102, n° 6, p. 386-388.
- WITTMANN, G. (1991) Spread and control of Aujeszky's disease (AD). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 14, n° 2, p. 165-173. [[https://doi.org/10.1016/0147-9571\(91\)90129-2](https://doi.org/10.1016/0147-9571(91)90129-2)]

- WONG, G., LU, J., ZHANG, W., *et al.* (2019) Pseudorabies virus: a neglected zoonotic pathogen in humans? *Emerging Microbes & Infections* vol. 8, n° 1, p. 150-154. [<https://doi.org/10.1080/22221751.2018.1563459>]
- YANG, D.-K., KIM, H.-H., CHOI, S.-S., *et al.* (2016) An oral Aujeszky's disease vaccine (YS-400) induces neutralizing antibody in pigs. *Clinical and Experimental Vaccine Research* vol. 5, n° 2, p. 132-137. [<https://doi.org/10.7774/cevr.2016.5.2.132>]
- YOKOYAMA, N., MAEDA, K., MIKAMI, T. (1997) Recombinant Viral Vector Vaccines for the Veterinary Use. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 59, n° 5, p. 311-322. [<https://doi.org/10.1292/jvms.59.311>]
- YUAN, Z., ZHANG, S., LIU, Y., *et al.* (2008) A recombinant pseudorabies virus expressing rabies virus glycoprotein: Safety and immunogenicity in dogs. *Vaccine* vol. 26, n° 10, p. 1314-1321. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.050>]
- ZHANG, C., LIU, Y., CHEN, S., *et al.* (2019) A gD&gC-substituted pseudorabies virus vaccine strain provides complete clinical protection and is helpful to prevent virus shedding against challenge by a Chinese pseudorabies variant. *BMC Veterinary Research* vol. 15, n° 1, p. 2. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1766-8>]
- ZHANG, L., ZHONG, C., WANG, J., *et al.* (2015) Pathogenesis of natural and experimental Pseudorabies virus infections in dogs. *Virology Journal* vol. 12, p. 44. [<https://doi.org/10.1186/s12985-015-0274-8>]

Annexe 1

Génome du PrV présentant la cartographie supposée des gènes et leur organisation (Pomeranz et al., 2005)



Annexe 2

Rôle présumé des gènes de PrV (Pomeranz et al., 2005)

Gene	Size (kDa)	Common name	Proposed function(s) ^a	Structural role	Core
<i>ORF1.2</i>	35.3		Unknown	Virion	No
<i>ORF1</i>	21.8		Unknown	Virion	No
<i>UL54</i>	40.4	ICP27	Transcription modulation; cell-cell spread; RNA-binding protein	Nonstructural	Yes
<i>UL53</i>	33.8	gK	Viral egress (secondary envelopment); glycoprotein K; type III membrane protein; gK/UL20 together inhibit glycoprotein-mediated membrane fusion	Virion (envelope)	No
<i>UL52</i>	103.3		DNA replication; primase subunit of UL5/UL8/UL52 complex	Nonstructural	Yes
<i>UL51</i>	25		Viral egress (secondary envelopment); tegument protein, potentially palmytoilated	Virion (tegument)	Yes
<i>UL50</i>	28.6	dUTPase	dUTPase	Nonstructural	Yes
<i>UL49.5</i>	10.1	gN	Immune evasion (TAP inhibitor); glycoprotein N; type I membrane protein; complexed with gM	Virion (envelope)	Yes
<i>UL49</i>	25.9	VP22	Interacts with C-terminal domains of gE & gM; tegument protein	Virion (tegument)	No
<i>UL48</i>	45.1	VP16, α -TIF	Gene regulation (transactivator); viral egress (secondary envelopment); tegument protein	Virion (tegument)	No
<i>UL47</i>	80.4	VP13/14	Viral egress (secondary envelopment); tegument protein	Virion (tegument)	No
<i>UL46</i>	75.5	VP11/12	Unknown; tegument protein	Virion (tegument)	No
<i>UL27</i>	100.2	gB	Viral entry (fusion); cell-cell spread; glycoprotein B; type I membrane protein	Virion (envelope)	Yes
<i>UL28</i>	78.9	ICP18.5	DNA cleavage and packaging; component of the UL15/UL28 terminase	Capsid precursor	Yes
<i>UL29</i>	125.3	ICP8	DNA replication and recombination; binds single stranded DNA	Nonstructural	Yes
<i>UL30</i>	115.3		DNA replication; DNA polymerase subunit of UL30/UL42 holoenzyme	Nonstructural	Yes
<i>UL31</i>	30.4		Viral egress (nuclear egress); present only in primary enveloped virion; interacts with UL34	Primary virion (tegument)	Yes
<i>UL32</i>	51.6		DNA packaging; efficient localization of capsids to replication compartments	Capsid precursor	Yes
<i>UL33</i>	12.7		DNA cleavage and packaging; associates with UL28 and UL15	Nonstructural	Yes
<i>UL34</i>	28.1		Viral egress (nuclear egress); present only in primary enveloped virion; tail-anchored type II nuclear membrane protein; interacts with UL31	Primary virion (envelope)	Yes
<i>UL35</i>	11.5	VP26	Surface capsid protein	Virion (capsid)	Yes
<i>UL36</i>	324.4	VP1/2	Viral egress (capsid tegumentation); large tegument protein; interacts with UL37 and capsid	Virion (tegument)	Yes
<i>UL37</i>	98.2		Viral egress (capsid tegumentation); interacts with UL36	Virion (tegument)	Yes
<i>UL38</i>	40	VP19c	Minor capsid protein; UL38/UL18/UL18 triplex component	Virion (capsid)	Yes
<i>UL39</i>	91.1	RR1	Nucleotide synthesis; large subunit of ribonucleotide reductase	Nonstructural	Yes
<i>UL40</i>	34.4	RR2	Nucleotide synthesis; small subunit of ribonucleotide reductase	Nonstructural	No
<i>UL41</i>	40.1	VHS	Gene regulation, RNase, degrades host and viral mRNAs	Virion (tegument)	No
<i>UL42</i>	40.3		DNA replication; polymerase accessory subunit of UL30/UL42 holoenzyme	Nonstructural	Yes
<i>UL43</i>	38.1		Inhibits glycoprotein-mediated membrane fusion; type III membrane protein	Virion (envelope)	No
<i>UL44</i>	51.2	gC	Viral entry (virion attachment); glycoprotein C; type I membrane protein; binds to heparan sulfate	Virion (envelope)	No
<i>UL26.5</i>	28.2	pre-VP22a	Major scaffold protein; substrate for UL26 protease; capsid formation and maturation	Capsid precursor	Yes
<i>UL26</i>	54.6	VP24	Minor scaffold protein; capsid maturation protease	Capsid precursor	Yes
<i>UL25</i>	57.4		Capsid-associated protein; required for capsid assembly	Virion (capsid)	Yes
<i>UL24</i>	19.1		Unknown; type III membrane protein	?	Yes
<i>UL23</i>	35	TK	Nucleotide synthesis; thymidine kinase; selectively activates acyclovir	Nonstructural	No
<i>UL22</i>	71.9	gH	Viral entry (fusion); cell-cell spread; glycoprotein H; type I membrane protein; complexed with gL	Virion (envelope)	Yes
<i>UL21</i>	55.2		Unknown, capsid-associated tegument protein; interacts with UL16	Virion (tegument)	Yes
<i>UL20</i>	16.7		Viral egress; type III membrane protein; required for gK processing; gK/UL20 together inhibit glycoprotein-mediated membrane fusion	?	No
<i>UL19</i>	146	VP5	Major capsid protein; forms hexons and pentons	Virion (capsid)	Yes
<i>UL18</i>	31.6	VP23	Minor capsid protein; UL38/UL18/UL18 triplex component	Virion (capsid)	Yes
<i>UL17</i>	64.2		DNA cleavage and encapsidation	Virion (inner capsid)	Yes
<i>UL16</i>	34.8		Unknown; tegument protein; interacts with UL21	Virion (tegument)	Yes
<i>UL15</i>	79.1		DNA cleavage/encapsidation; terminase subunit of the UL15/UL28 terminase; interacts with UL33, UL28 & UL6	Capsid precursor	Yes

Continued on facing page

Gene	Size (kDa)	Common name	Proposed function(s) ^a	Structural role	Core
<i>UL14</i>	17.9		Unknown	?	Yes
<i>UL13</i>	41.1	VP18.8	Unknown; protein-serine/threonine kinase	Virion (tegument)	Yes
<i>UL12</i>	51.3	AN	DNA recombination; alkaline exonuclease	?	Yes
<i>UL11</i>	7		Viral egress (secondary envelopment); membrane-associated tegument protein	Virion (tegument)	Yes
<i>UL10</i>	41.5	gM	Inhibits glycoprotein-mediated membrane fusion; glycoprotein M; type III membrane protein; C terminus interacts with tegument protein UL49; complexed with gN	Virion (envelope)	Yes
<i>UL9</i>	90.5	OBP	<i>Sequence-specific ori-binding protein</i> , ATP-dependent helicase motif	Nonstructural	No
<i>UL8.5</i>	51	OPBC	C-terminal domain of UL9	?	No
<i>UL8</i>	71.2		<i>DNA replication; part of UL5/UL8/UL52 helicase/primase complex</i>	Nonstructural	Yes
<i>UL7</i>	29		Unknown	?	Yes
<i>UL6</i>	70.3		<i>Capsid protein; portal protein; docking site for terminase</i>	Virion (capsid)	Yes
<i>UL5</i>	92.1		<i>DNA replication; part of UL5/UL8/UL52 helicase/primase complex; helicase motif</i>	Non-structural	Yes
<i>UL4</i>	15.8		Unknown	?	No
<i>UL3.5</i>	24		Viral egress (secondary envelopment); membrane-associated protein	?	No
<i>UL3</i>	25.6		Unknown	Nonstructural	No
<i>UL2</i>	33	UNG	<i>DNA repair</i> ; Uracil-DNA glycosylase	Nonstructural	Yes
<i>UL1</i>	16.5	gL	Viral entry (fusion); cell-cell spread; glycoprotein L; membrane anchored via complex with gH	Virion (envelope)	Yes
<i>EP0</i>	43.8	ICP0	Gene regulation (transactivator); early protein; ND10 structure modulation; contains RING finger motif	Virion	No
<i>IE180</i>	148.6	ICP4	Gene regulation (transactivator); immediate-early protein	Nonstructural	No
<i>US1</i>	39.6	RSp40/ICP22	Unknown; <i>HSV-1 homolog (ICP22) acts as regulator of gene expression</i>	?	No
<i>US3 (minor)</i>	42.9	PK	Minor form of protein kinase (53-kDa mobility); inhibits apoptosis; mitochondrial targeting motif	?	No
<i>US3 (major)</i>	36.9	PK	Viral egress (nuclear egress); inhibits apoptosis; major form of protein kinase (41-kDa mobility); found in both primary and secondary enveloped virions	Virion (tegument)	No
<i>US4</i>	53.7	gG	Unknown; glycoprotein G (secreted)	Secreted	No
<i>US6</i>	44.3	gD	Viral entry (cellular receptor binding protein); glycoprotein D; type I membrane protein	Virion (envelope)	No
<i>US7</i>	38.7	gI	Cell-cell spread; glycoprotein I; type I membrane protein; complexed with gE	Virion (envelope)	No
<i>US8</i>	62.4	gE	Cell-cell spread; glycoprotein E; type I membrane protein; complexed with gI; C-terminus interacts with UL49; protein sorting in axons	Virion (envelope)	No
<i>US9</i>	11.3	11K	Protein sorting in axons; type II tail-anchored membrane protein	Virion (envelope)	No
<i>US2</i>	27.7	28K	Tegument protein; membrane associated protein	Virion (tegument)	No

^a Gene functions in italics rely primarily on studies of the HSV-1 homolog.

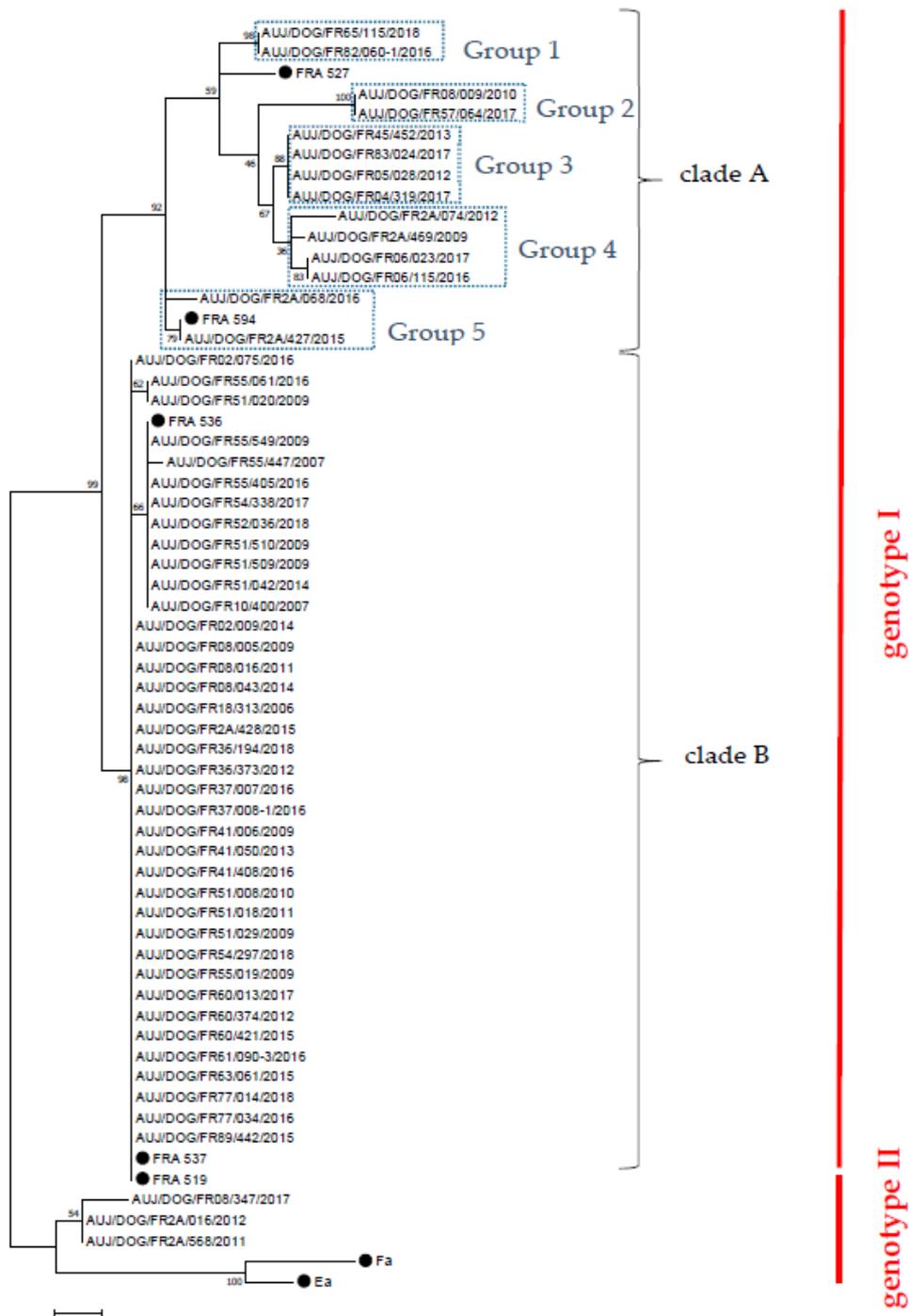
Annexe 3

Gènes et protéines intervenant dans la virulence de *PrV* (Mettenleiter, 2000)

<i>Gene</i>	<i>Protein</i>	<i>Category</i>
UL10	Glycoprotein gM	Envelope Glycoprotein
UL13	Protein kinase	Enzyme
UL21		Capsid Protein
UL23	Thymidine kinase	Enzyme
UL39/40	Ribonucleotide Reductase	Enzyme
UL44	Glycoprotein gC	Envelope Glycoprotein
UL50	dUTPase	Enzyme
US3	Protein kinase	Enzyme
US7	Glycoprotein gI	Envelope Glycoprotein
US8	Glycoprotein gE	Envelope Glycoprotein

Annexe 4

Arbre phylogénétique des souches canines françaises du virus de la maladie d'Aujeszky, obtenu par séquençage du gène codant gC (Deblanc et al., 2019)



Annexe 5

Notice du test ID Screen utilisé pour la détection des gB de PrV chez les sangliers et chiens de chasse de l'étude (Communiqué personnel, Celine Deblanc)

- Préparer le Conjugué anti-gB-Po 1x en diluant le Conjugué anti-gB-Po 10x au 1/10^{ème} en Tampon de Dilution 3.
- Laver chaque puits 3 fois avec 300 µl de Solution de Lavage 1X.
- Distribuer 100 µl de Conjugué 1x dans chaque puits.
- Couvrir la plaque et incuber 30 min ± 3 min à 37°C (± 3°C).
- Laver 3 fois chaque puits avec environ 300 µl de Solution de lavage.
- Distribuer 100 µl de Solution de Révélation dans chaque puits.
- Couvrir la plaque et incuber 15 min ± 2 min à 21°C (± 5°C) à l'obscurité.
- Distribuer 100 µl de Solution d'Arrêt dans chaque puits pour arrêter la réaction.
- Mesurer et enregistrer les densités optiques à 450 nm.

Validation

Le test est validé si :

- la valeur moyenne de densité optique des contrôles négatifs (DO_{CN}) est supérieure à 0.7.

$$DO_{CN} > 0.7$$

- la valeur moyenne de densité optique de l'échantillon de contrôle positif (DO_{CP}) est inférieure à 30 % du DO_{CN}.

$$DO_{CP} / DO_{CN} < 0.3$$

Interprétation

Pour chaque échantillon, calculer le pourcentage de compétition (S/N%).

$$\frac{S}{N} \% = \frac{DO_{\text{échantillon}}}{DO_{CN}} \times 100$$

Pour les sérums (individuel) – protocole court :

Les échantillons présentant un pourcentage de compétition :

- inférieur ou égal à 40 % sont considérés comme positifs.
- supérieur à 40% et inférieur ou égal à 50 % sont considérés comme douteux,
- strictement supérieur à 50 % sont considérés comme négatifs.

Pour les sérums (mélange) – protocole court :

Les échantillons présentant un pourcentage de compétition :

- inférieur ou égal à 50 % sont considérés comme positifs.
- supérieur à 50% et inférieur ou égal à 60 % sont considérés comme douteux,
- strictement supérieur à 60 % sont considérés comme négatifs.

Pour les sérums (individuel/mélange) – protocole nuit :

Les échantillons présentant un pourcentage de compétition :

- inférieur ou égal à 30 % sont considérés comme positifs.
- supérieur à 30% et inférieur ou égal à 40 % sont considérés comme douteux,
- strictement supérieur à 40 % sont considérés comme négatifs.

Pour les buvards (individuel/mélange) :

Les échantillons présentant un pourcentage de compétition :

- inférieur ou égal à 60 % sont considérés comme positifs.
- strictement supérieur à 60 % sont considérés comme négatifs.

Résultat	Statut
Sérums (individuel) – protocole court	
S/N % ≤ 40%	POSITIF
40% < S/N % ≤ 50%	DOUTEUX
S/N % > 50%	NEGATIF
Sérums (mélange) – protocole court	
S/N % ≤ 50%	POSITIF
50% < S/N % ≤ 60%	DOUTEUX
S/N % > 60%	NEGATIF
Sérums (individuel/mélange) – protocole nuit	
S/N % ≤ 30%	POSITIF
30% < S/N % ≤ 40%	DOUTEUX
S/N % > 40%	NEGATIF
Buvards (individuel/mélange)	
S/N % ≤ 60%	POSITIF
S/N % > 60%	NEGATIF

ID.vet
Innovative Diagnostics

Système de management certifié
afaq
ISO 9001
CERTIFIÉ

ID Screen® Aujeszky gB Competition



Kit ELISA de compétition pour la détection des anticorps dirigés contre la protéine gB du virus de la Maladie d'Aujeszky (ADV) dans les sérums de porcs et sangliers

Usage *in vitro*

Lot Fab : 120
Ref Fab : aujeszkygB-5p
reçu le : 11/05/2021
périmé le : 31/05/2023
ouverture le : 11/06/21

6 / 7

AUJESZKYGB ver 0215 FR

21001137 K

Kit ELISA AUJESZKY Ac GB (ID.Vet)

IDvet, 310, rue Louis Pasteur – Grabels - FRANCE
Tel: + 33 (0)4 67 41 49 33 - Fax: + 33 (0)4 67 45 36 95
www.id-vet.com - E-mail: info@id-vet.com

Annexe 6

Fiche de renseignement sur les chiens de chasse vaccinés contre le PrV à remplir par le vétérinaire et le propriétaire

Partie à compléter par la FDC 10 et le propriétaire, 1 fiche pour 10 chiens maximum

(A compléter avec l'aide du propriétaire et à adresser au cabinet vétérinaire avant la première injection vaccinale)

Identité du propriétaire		Identité des chiens vaccinés							
Nom..... Prénom.....		N°	N° d'identification Tatouage ou puce (8 derniers chiffres)	Race	Age	Poids	Sexe (M/F)	Comportement (choix multiple possible) M : « va au mordant » F : « va au ferme » R : « reste en retrait »	Antécédent de vaccination Aujeszky (O/N)
Adresse :									
Code Postal :		1							
Ville :		2							
N° de téléphone :		3							
		4							
		5							
		6							
		7							
		8							
		9							
		10							

Clinique vétérinaire

Activité de chasse du/des chiens vaccinés Lieu de détention des chiens (adresse - commune) : Distribution occasionnelle d'abats de sangliers : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non ; si oui, précisez le type d'abats : <input type="checkbox"/> abats digestifs <input type="checkbox"/> cœur / trachée / poumon Le/les chiens vaccinés appartiennent-ils à la même meute : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ; Si oui, combien y-a-t-il de chiens dans la meute : Si non, y-a-t-il des contacts entre les deux meutes <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Secteur de chasse en lien avec l'étude : <input type="checkbox"/> Cunfin-Beaumont (zone 1) <input type="checkbox"/> Rumilly- Chaource (zone 2) Types de chasse au sanglier fréquemment pratiquée: <input type="checkbox"/> chasse en battue <input type="checkbox"/> autre : Liste des territoires de chasse fréquentés au cours de la saison 20-21 : Nombre de chasse au sanglier auxquelles le/les chiens vaccinés ont participé au cours de la saison 20-21 : Liste des principaux territoires de chasse fréquentés au cours de la saison 21-22 (département + commune) :

Fiche N°4

Annexe 7

Fiche de suivi des chiens de chasse vaccinés contre PrV, à remplir par les propriétaires

Chien N°... N° puce ou tatouage _____		Observations après la première injection (J0) Date __/__/__			
		J0+4h	J1	J2	J3
Réactions locales au point d'injection	Démangeaisons	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Gonflement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Rougeur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Douleur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Chaleur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Etat général de votre chien	Comportement	<input type="checkbox"/> Habituel <input type="checkbox"/> Fatigué / Prostré			
	Appétit	<input type="checkbox"/> Habituel <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Augmenté			
	Selles	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle
	Vomissements	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Difficultés respiratoires (toux, écoulement au niveau du nez...)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :
	Température (°C) si possible				
Autres commentaires					
		Observations après la deuxième injection (J21) Date __/__/__			
		J21+4h	J22	J23	J24
Réactions locales au point d'injection	Démangeaisons	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Gonflement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Rougeur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Douleur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Chaleur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Etat général de votre chien	Comportement	<input type="checkbox"/> Habituel <input type="checkbox"/> Fatigué / Prostré			
	Appétit	<input type="checkbox"/> Habituel <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Augmenté			
	Selles	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle	<input type="checkbox"/> Consistance habituelle <input type="checkbox"/> Diarrhée (selles liquides) <input type="checkbox"/> Absence de selle
	Vomissements	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
	Difficultés respiratoires (toux, écoulement au niveau du nez...)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui précisez :
	Température (°C) si possible				
Autres commentaires					
Cadre réservé au vétérinaire en cas de consultation en cours d'étude (date, description des symptômes, traitement)					
.....					
.....					
.....					

Fiche N°5

Annexe 8

Extrait de la notice du test de séroneutralisation utilisé pour la détection des anticorps séroneutralisants contre *PrV* chez les chiens de chasse de l'étude (Deblanc, 2022)

7.3 Validation et lecture

La lecture est effectuée au microscope à optique inversée ($G = 100$) par recherche des effets cytopathiques au-delà de 72 h. La lecture définitive est faite le 5^{ème} jour. Elle doit débiter par les témoins qui doivent fournir les réponses suivantes :

- **Témoin cellules** : le tapis cellulaire doit être complet.
- **Témoin virus** : 100 doses correspondent à la destruction de 2 cupules sur 4, à la dilution -2 . La dose à l'emploi doit être comprise entre 30 et 316 DCP50 (acceptation pour 0 ou 4 cupules sur 4 si le titre du sérum de contrôle + est juste).
- **Témoins sérum**: la lecture de l'ECP doit prendre en compte la présence d'un éventuel effet toxique du sérum sur les cellules.
- **Sérum de contrôle négatif** : titre < 2 , on doit observer un effet cytopathique.
- **Sérum de contrôle positif** : le titre lu est égal au titre annoncé, à une dilution près.

Reporter les résultats des contrôles sur la fiche ENR118 – [PPN/FSE/0381](#).

7.4 Interprétation

7.4.1 Expression des résultats

Par épreuve qualitative :

- Présence d'effet cytopathique dans les deux cupules de sérum dilué au 1/2 : réponse négative
- Absence d'effet cytopathique dans au moins une des deux cupules de sérum dilué au 1/2, le cinquième jour : réponse positive. Il est recommandé dans ce cas d'analyser de nouveau cet échantillon par épreuve quantitative.

Par épreuve quantitative :

Le titre en anticorps neutralisant de chaque sérum est exprimé par l'inverse de la dilution inhibant l'effet cytopathique sur 50 % des cupules. Le seuil de positivité est de 2.

Annexe 9

Notice du test ID Screen utilisé pour la détection des gE de PrV chez les chiens de chasse de l'étude (Communiqué personnel, Céline Deblanc)

Validation

Le test est validé si :

- ✓ la valeur moyenne de densité optique des contrôles négatifs (DO_{CN}) est supérieure à 0.7.

$$DO_{CN} > 0.7$$

- ✓ la valeur moyenne de densité optique de l'échantillon de contrôle positif (DO_{CP}) est inférieure à 30 % du DO_{CN}.

$$DO_{CP}/DO_{CN} < 0.3$$

Interprétation

Pour chaque échantillon, calculer le pourcentage de compétition (S/N%).

$$S/N \% = \frac{DO_{\text{échantillon}}}{DO_{CN}} \times 100$$

Les échantillons présentant un pourcentage de compétition :

- inférieur ou égal à 60 % sont considérés comme positifs.
- supérieur à 60% et inférieur ou égal à 70 % sont considérés comme douteux,
- strictement supérieur à 70 % sont considérés comme négatifs.

Résultat	Statut
S/N % ≤ 60%	POSITIF
60% < S/N % ≤ 70%	DOUTEUX
S/N % > 70%	NEGATIF

Note: Le logiciel de traitement de données ID Soft™ est disponible gratuitement. Pour plus d'informations, veuillez contacter support.software@id-vet.com

Ce logiciel permet de calculer les différents paramètres du kit (critères de validation, valeurs S/P ou S/N, titres, détermination de l'âge de la vaccination, groupes) et propose une synthèse graphique des profils sérologiques des animaux testés.

ID.vet
Innovative Diagnostics

Lot Fab : H04
Ref Fab : AUJESZKYGE-5P
reçu le : 04/11/2020
périmé le : 30/09/2022
ouverture le :

20002020

ID Screen Aujeszky gE Competition - 5P

ID Screen® Aujeszky gE Competition



ELISA de compétition pour la détection des anticorps dirigés contre la glycoprotéine E du virus de la maladie d'Aujeszky dans les sérums ou plasma de suidés

Incubation courte ou de nuit

Usage *in vitro*

Janvier 2017:

» Le conjugué 10X est désormais dilué dans le Tampon de dilution 12 et non plus le Tampon de dilution 19

AUJESZKYGE ver 0117 FR

Annexe 10

Lien entre le sexe et la fréquence d'apparition de signes cliniques suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe (test exact de Fisher ou de Chi²)

Effet indésirable	Fréquence chez les femelles	Fréquence chez les mâles	Valeur de p
Démangeaison	2,4 %	0 %	1
Gonflement	26,2 %	21,4 %	0,649
Rougeur	4,9 %	0 %	0,511
Douleur	9,8	0 %	0,141
Chaleur	14,6 %	17,9 %	0,748
Signes locaux	38,1 %	35,7 %	0,840
Comportement	17,1 %	18,6 %	0,255
Appétit	17,1 %	10,7 %	0,729
Selles	0 %	7,1 %	0,161
Vomissements	4,9 %	7,1 %	1
Difficultés respiratoires	0 %	10,7 %	0,0683
Hyperthermie	2,4 %	0 %	1
Signes généraux	34,1 %	28,6 %	0,626
Signes graves	12,2 %	20,7 %	0,506

Annexe 11

Lien entre l'âge et la fréquence d'apparition de signes cliniques suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe (test de Mann-Whitney)

Effet indésirable	Médiane de l'âge des chiens ayant présenté au moins un épisode (en années)	Médiane de l'âge des chiens n'ayant présenté aucun épisode (en années)	Valeur de p
Démangeaison	6	5	0,835
Gonflement	5	5	0,771
Rougeur	7	5	0,494
Douleur	7	5	0,926
Chaleur	6	5	0,363
Signes locaux	5,25	5	0,854
Comportement	5,5	5	0,827
Appétit	6,5	5	0,704
Selles	4,25	5	0,657
Vomissements	6,5	5	0,568
Difficultés respiratoires	8	5	0,605
Hyperthermie	6	5	0,835
Signes généraux	6	4,5	0,296
Signes graves	5,5	5	0,903

Annexe 12

Lien entre l'âge (par catégorie) et la fréquence d'apparition de signes cliniques suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe (test exact de Fisher)

Effet indésirable	Fréquence chez les chiens ≤ 1 an	Fréquence chez les chiens entre]1-3] ans	Fréquence chez les chiens entre [4-7] ans	Fréquence chez les chiens ≥ 8 ans	Valeur de p
Démangeaison	0 %	0 %	5,3 %	0 %	0,642
Gonflement	25 %	29,4 %	21,1 %	25 %	0,977
Rougeur	0 %	0 %	5,3 %	4,2 %	1
Douleur	0 %	0 %	5,3 %	8,3 %	0,480
Chaleur	0 %	17,6 %	15,8 %	20,8 %	0,773
Signes locaux	37,5 %	41,2 %	31,6 %	41,7%	0,938
Comportement	28,6 %	17,6 %	21,1 %	25 %	0,927
Appétit	28,6 %	5,9 %	10,5 %	20,8 %	0,348
Selles	0 %	5,9 %	5,3 %	0 %	0,609
Vomissements	0 %	5,9 %	5,3 %	8,3 %	1
Difficultés respiratoires	0 %	5,9 %	0 %	8,3 %	0,729
Hyperthermie	0 %	0 %	5,3 %	0 %	0,642
Signes généraux	28,6 %	17,6 %	36,8 %	41,7 %	0,422
Signes graves	0 %	16,7 %	15,8 %	16,7 %	0,888

Annexe 13

Lien entre le poids et la fréquence d'apparition de signes cliniques suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe (test de Mann-Whitney)

Effet indésirable	Médiane du poids des chiens ayant présenté au moins un épisode (en kg)	Médiane du poids des chiens n'ayant présenté aucun épisode (en kg)	Valeur de p
Démangeaison	/	20	non mesurable (aucun chien)
Gonflement	18	20	0,680
Rougeur	18	20	0,842
Douleur	10	20	0,019
Chaleur	17,2	20	0,992
Signes locaux	21	16,7	0,069
Comportement	10,85	20,4	0,011
Appétit	11,35	20	0,019
Selles	13,25	20	0,216
Vomissements	18,5	20	0,849
Difficultés respiratoires	/	20	non mesurable (aucun chien)
Hyperthermie	/	20	non mesurable (aucun chien)
Signes généraux	15	20	0,100
Signes graves	20	19,5	0,794

Annexe 14

Lien entre le poids (par catégorie) et la fréquence d'apparition de signes cliniques suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK, par type de signe (test exact de Fisher)

Effet indésirable	Fréquence chez les chiens < 12 kg	Fréquence chez les chiens entre [12-24] kg	Fréquence chez les chiens ≥ 25 kg	Valeur de p
Démangeaison	6,25 %	0 %	0 %	0,258
Gonflement	31,25 %	25 %	16,7 %	0,644
Rougeur	6,25 %	3,6 %	0 %	0,733
Douleur	25 %	0 %	0 %	0,003
Chaleur	25 %	14,3 %	16,7 %	0,636
Signes locaux	62,5 %	35,7 %	22,2 %	0,057
Comportement	43,75 %	14,3 %	5,6 %	0,020
Appétit	25 %	14,3 %	0 %	0,072
Selles	6,25 %	3,6 %	0 %	0,733
Vomissements	6,25 %	3,6 %	11,1 %	0,805
Difficultés respiratoires	0 %	0 %	0 %	1
Hyperthermie	6,25 %	0 %	0 %	0,258
Signes généraux	50 %	32,1 %	11,1 %	0,051
Signes graves	18,75 %	10,3 %	16,7 %	0,724

Annexe 15

Lien entre le sexe et la fréquence de chiens séropositifs en anticorps anti-gB, pour les prises de sang n°2,3 et 4 suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenu par le test exact de Fisher)

	Fréquence de séropositifs chez les femelles	Fréquence de séropositifs chez les mâles	Valeur de p
Prise de sang n°2	95,3 %	96,3 %	1
Prise de sang n°3	100 %	100 %	1
Prise de sang n°4	95,6 %	100 %	1

Annexe 16

Lien entre l'âge et la fréquence de chiens séropositifs en anticorps anti-gB, pour la prise de sang n°2 suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenue par le test de Mann-Whitney)

Médiane de l'âge des chiens séropositifs	Médiane de l'âge des chiens séronégatifs ou douteux	Valeur de p
5,25 ans	6 ans	0,93

Annexe 17

Lien entre le poids et la fréquence de chiens séropositifs en anticorps anti-gB, pour la prise de sang n°2 suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenue par le test de Mann-Whitney)

Médiane de l'âge des chiens séropositifs	Médiane de l'âge des chiens séronégatifs ou douteux	Valeur de p
18 kg	20,5 kg	0,64

Annexe 18

Comparaison du nombre de chiens séropositifs en anticorps neutralisants entre les différentes prises de sang suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenue par le test de McNemar)

	PS1 et PS3	PS1 et PS4	PS 3 et PS4
Valeur de p	$1,59 \times 10^{-6}$	$1,33 \times 10^{-2}$	$1,04 \times 10^{-4}$

Annexe 19

Lien entre la catégorie d'âge et la séropositivité en anticorps neutralisants à la prise de sang n°3 et 4 suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenue par le test exact de Fisher)

	Fréquence chez les chiens ≤ 1 an	Fréquence chez les chiens entre]1-3] ans	Fréquence chez les chiens entre [4-7] ans	Fréquence chez les chiens ≥ 8 ans	Valeur de p
PS 3	100 %	75 %	85,7 %	83,3 %	1
PS 4	66,7 %	25,0 %	28,6%	16,7 %	0,50

Annexe 20

Lien entre la fréquence de chiens séropositifs en anticorps neutralisants à la prise de sang n°3 et 4 et respectivement l'âge, le sexe et le poids, suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® BK (valeur de p obtenue par le test de Fisher)

	PS3	PS4
Valeur de p	0,631	0,224
Médiane de l'âge des séropositifs (ans)	5,3	4,0
Médiane de l'âge des séronégatifs (ans)	6,1	6,0
Valeur de p	0,056	1
Fréquence de séropositifs parmi les femelles	93,3 %	26,7 %
Fréquence de séropositifs parmi les mâles	33,3 %	0 %
Valeur de p	Non mesurable (1 chien séronégatif)	0,212
Médiane de poids des séropositifs (kg)	20	10
Médiane de poids des séronégatifs (kg)	24	22

Annexe 21

Lien entre la catégorie de poids et la séropositivité en anticorps neutralisants à la prise de sang n°3 et 4 suite à une vaccination par le vaccin AUSKIPRA® (valeur de p obtenue par le test exact de Fisher)

	Fréquence chez les chiens < 12 kg	Fréquence chez les chiens entre [12-24] kg	Fréquence chez les chiens ≥ 25 kg	Valeur de p
PS 3	100 %	87,5 %	100 %	1
PS 4	66,7 %	12,5 %	0 %	0,19

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE L'INNOCUITÉ ET DE L'EFFICACITÉ DU VACCIN AUSKIPRA® BK CONTRE LA MALADIE D'AUJESZKY CHEZ DES CHIENS DE CHASSE DU DÉPARTEMENT DE L'AUBE

AUTEUR : Morgane PERTUIS

RÉSUMÉ :

La maladie d'Aujeszky ou pseudorage est causée par le virus *Suid Herpesvirus type 1*. Elle infecte les Suidés, réservoirs de la maladie, et peut provoquer chez le chien une mort fatale en quelques heures à jours avec comme signe clinique caractéristique un prurit démentiel. Actuellement, la France est indemne de la maladie d'Aujeszky en élevages de porcs mais le virus continue de circuler chez les sangliers. Depuis 2016, il est détecté une augmentation du nombre de chiens morts de la maladie d'Aujeszky en période de chasse aux sangliers. En l'absence de traitement, les vétérinaires sont de plus en plus sollicités par les propriétaires de chiens de chasse pour les vacciner. Cette étude visait à estimer l'innocuité et l'efficacité du vaccin AUSKIPRA® BK, disponible en France hors AMM avec une ATU chez le chien de chasse, par une étude réalisée dans le département de l'Aube.

Par dosage des anticorps (Ac) anti-gB sur 328 sangliers, la séroprévalence a été estimée à 22,6 % chez le sanglier dans le département durant l'année cynégétique 2021-2022. Une étude de cohorte a porté sur 149 chiens de chasse du même département la même année, qui ont été vaccinés avec deux injections de primo-vaccination et un rappel à 6 mois. Les effets indésirables ont été recensés sur 90 chiens par les propriétaires et vétérinaires : 45,6 % des chiens n'ont présenté aucun signe clinique suite aux injections vaccinales, 34,4 % au moins un épisode de signes cliniques locaux au site d'injection avec majoritairement un gonflement (22,2 %), de la chaleur (13,3 %) et de la douleur (5,6 %) ; 31,1 % au moins un épisode de signes d'atteinte de l'état général avec en majorité une prostration (18,9 %) et une modification de l'appétit (12,2 %) dans les jours suivants l'injection ; 11,1 % au moins un épisode de signes graves avec des vomissements (4,4 %) et des difficultés respiratoires (3,3 %) avec résolution de la majorité des signes cliniques dans les heures voire jours suivant la vaccination.

Quatre prises de sang ont été réalisées chez les chiens de l'étude afin de doser les Ac anti-gB par méthode ELISA compétition. Le vaccin a permis une séroconversion en Ac anti-gB de tous les chiens vaccinés suite aux deux injections de primo-vaccination et 97,7 % des chiens étaient toujours séropositifs 6 mois après la primo-vaccination, montrant ainsi une bonne efficacité vaccinale. Une séroneutralisation a été réalisée chez 31 chiens de l'étude montrant une acquisition d'Ac séroneutralisants pour 80,6 % d'entre eux suite aux deux injections de primo-vaccination, avec une diminution jusqu'à 25,8 % dans les 6 mois, avant le rappel. Le dosage des Ac anti-gE par ELISA compétition a permis de détecter un chien sur les 140 ayant rencontré le virus et ayant survécu. Ce dernier possédait des Ac anti-PrV vaccinaux au moment du contact avec le virus et séroneutralisants après contact. Par ailleurs, malgré une apparente bonne intégration vaccinale avec présence d'Ac anti-gB et présence d'Ac neutralisants 2 mois avant de rencontrer le virus, un chien vacciné est décédé de la maladie d'Aujeszky.

Cette étude présente des premiers résultats encourageants avec une bonne innocuité et une bonne efficacité vaccinale chez le chien de chasse mais l'efficacité du vaccin reste encore incertaine à ce jour. Une prolongation de cette étude sur l'année 2022-2023 est en cours dans le même département.

MOTS CLÉS : MALADIE D'AUJESZKY, VIRUS, VACCIN, CHIEN, SANGLIER, INNOCUITÉ, EFFICACITÉ, CHASSE, AUBE, FRANCE

JURY :

Présidente : Pr LE PODER Sophie

Directrice de thèse : Dr RIVIÈRE Julie

Invité co-encadrant : Pr MEURENS François

Examineur : Dr DELSART Maxime

Invitée : Dr FAURE Eva

PRELIMINARY STUDY ON THE SAFETY AND EFFICACY OF THE AUSKIPRA® BK VACCINE AGAINST PSEUDORABIES IN HUNTING DOGS IN THE AUBE DEPARTMENT, FRANCE

AUTHOR: Morgane PERTUIS

SUMMARY:

Aujeszky's disease or pseudorabies (*PrV*) is a viral disease caused by *the Suid Herpesvirus type 1*. It infects Suidae which are the reservoir hosts, and dogs in which it leads to death within a few hours to a few days with demented pruritus as a characteristic clinical sign. France is currently free of pseudorabies in pig farms but the virus still remains in wild boars. Since 2014 mortality of dogs due to pseudorabies has been increasing during the wild boar hunting season. Without treatment, hunting dog owners inquire for a vaccine. The purpose of this study was to assess the safety and efficacy of the AUSKIPRA® BK vaccine, which is available in France for hunting dogs outside the scope of the marketing authorization (AMM) with a temporary authorization (ATU) and has been conducted in the Aube department.

By dosing anti-gB antibodies (Ab) in 328 wild boars, the pseudorabies seroprevalence was estimated at 22.6% in wild boars in the department during the year 2021-2022. A cohort study was conducted on 149 hunting dogs that were vaccinated with two primary injections and a booster dose at 6 months. Adverse effects were recorded by owners or veterinarians: 45.6 % of the dogs showed no clinical signs following the vaccine injections, 34.4% had at least one episode of local clinical signs at the injection site with mostly swelling (22.2 %), warmth (13.3 %) and pain (5.6 %) ; 31.1% had at least one episode of signs of change of general condition with mostly prostration (18.9 %) and change in appetite (12.2 %) in the days following the injection; 11.1 % had at least one episode of severe signs with vomiting (4.4 %) and breathing difficulties (3.3 %) with resolution of the majority of the clinical signs in the hours or days following vaccination.

Four blood samples were taken from each dog in the study to assess the level of anti-gB Ab with competitive ELISA. The vaccine resulted in seroconversion for anti-gB Ab of all vaccinated dogs following the two primary injections and 97.7 % of dogs were seropositive 6 months after primary vaccination. Seroneutralization was performed in 31 dogs in the study showing seroneutralizing Ab for 80.6% of dogs following the two primary injections, with a decrease to 25.8 % in the 6 months, before the booster dose. The dosing of anti-gE Ab by competitive ELISA allowed the detection of one dog, out of 140, having encountered and survived the virus. This dog had anti-*PrV* Ab at the time of the contact with the virus and seroneutralized Ab after contact. One vaccinated dog among the 140 in the study died of Aujeszky's disease despite an apparent good vaccine integration with presence of anti-gB Ab and presence of neutralizing Ab 2 months before encountering the virus.

This study presents encouraging first results with a good safety and a good efficacy of the vaccine in hunting dogs, but the efficacy of the vaccine is still uncertain. This study will continue during the 2022-2023 hunting season with the same protocol.

KEYWORDS: AUJESZKY'S DISEASE, VIRUS, VACCINE, DOG, WILD BOAR, SAFETY, EFFICACY, HUNTING, AUBE, FRANCE

JURY:

Chairperson: Pr LE PODER Sophie

Thesis Director: Dr RIVIÈRE Julie

Guest co-supervisor: Pr MEURENS François

Reviewer: Dr DELSART Maxime

Guest: Dr FAURE Eva