

Saga FCO : malformations des agneaux à la suite d'une contamination des produits gestants

Stéphane Liétard



BioVé
Laboratoires

a brand of InoVet



- Qui est Syva ?
- Quelques mots sur les vecteurs.
- Malformations des agneaux à la suite d'une contamination des produits gestants.
- Sécurité de la vaccination contre la FCO.
- BTV-8 – L'autre menace.
- Conclusion.



Qui est Syva ?



BioVé
Laboratoires

a brand of InoVet

syva

Qui est Syva ?



Depuis 1941
Sera et vaccins pour
animaux de rente.



Expertise in Vector-Borne Diseases

Qui est Syva ?



**HEADQUARTERS AND
PRODUCTION PLANTS**
León, Spain

4 SUBSIDIARIES

Portugal – México – Turkey - Philippines

69 COUNTRIES

Large network of distributors



87

Expertise in Vector-Borne Diseases

Qui est Syva ?



3ème pôle industriel pharmaceutique en Espagne



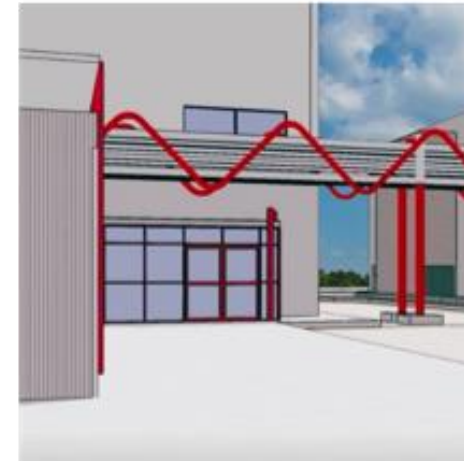
Headquarters



Vaccines & Antigens



Beta-lactams



Pharmacologicals (new plant)

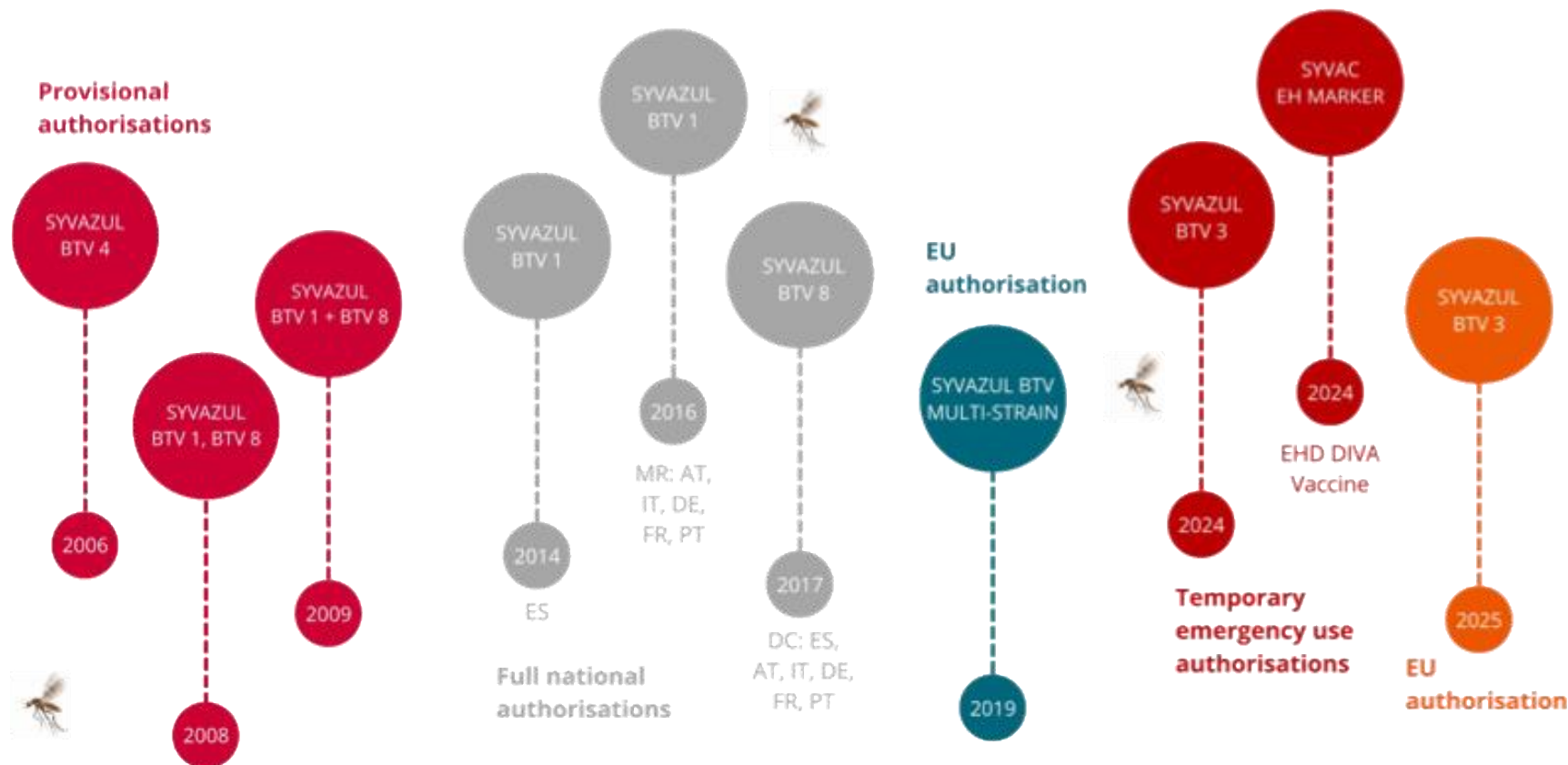


Expertise in Vector-Borne Diseases

Qui est Syva ?



- **20 ans** de développement de vaccins contre la FCO
- **Des centaines de millions** de doses administrées.



Qui est Syva ?



- > **150 millions de doses de Syvazul®** administrées depuis 2019.
- > 10 millions doses de Syvazul® BTV 3 en 2025.
- Engagement confirmé envers les vétérinaires et les éleveurs :
 - 1er vaccin contre le BTV-3, développé en 8 mois.
 - Qualité et sécurité identiques à celles de Syvazul® BTV EU multistrain.
 - Processus d'amélioration permanente.

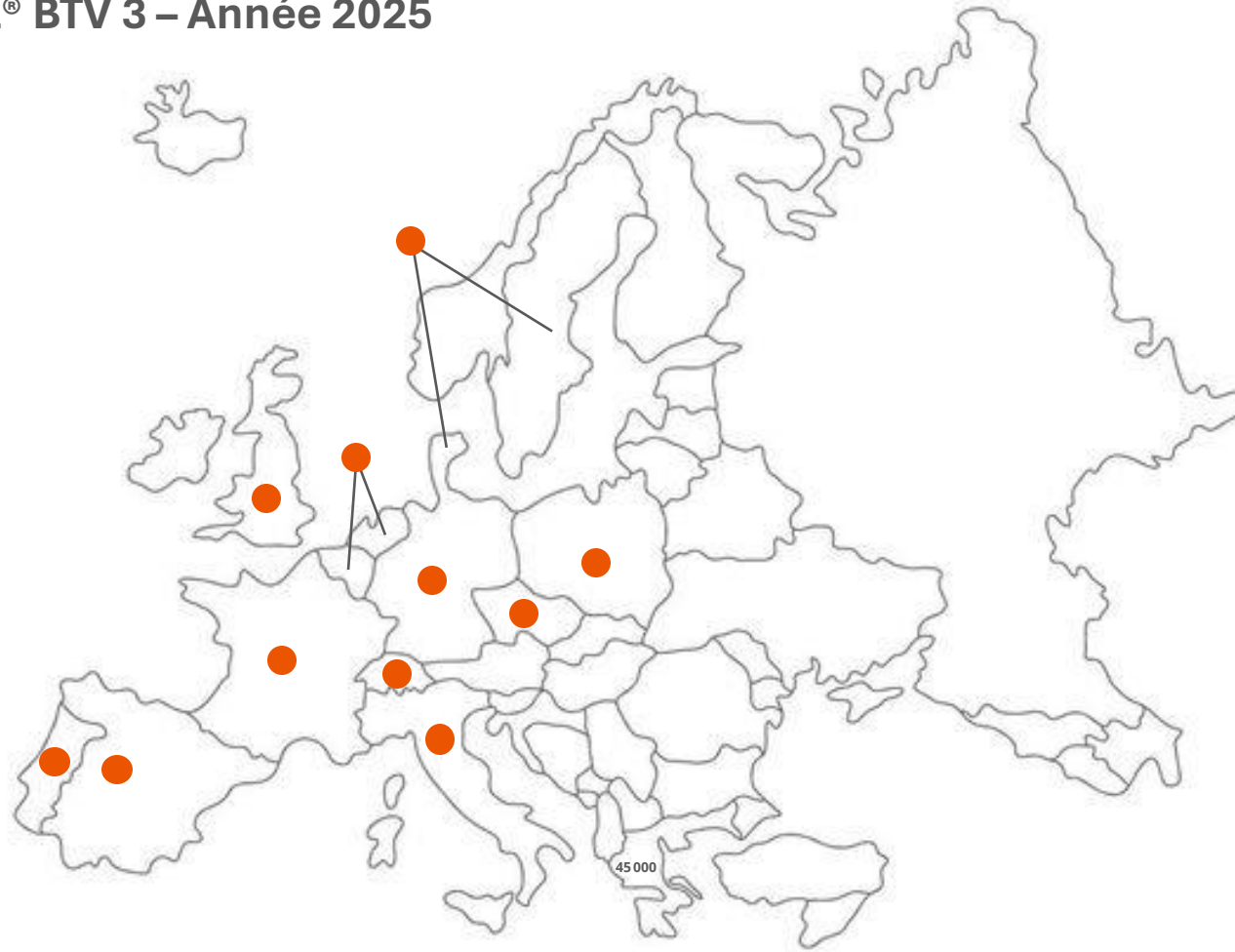


90

Qui est Syva ?



Syvazul® BTV 3 – Année 2025



Qui est Syva ?



- Conclusion
 - Référence EU en vaccination contre les maladies vectorielles
 - 20 années d'expertise.
 - Production propre = autonomie et flexibilité.
 - Des centaines de millions de doses administrées.
 - Segment prioritaire = vision à long terme



Quelques mots sur les vecteurs



BioVé
Laboratoires

a brand of InoVet



Compétence vectorielle vs capacité vectorielle



Compétence vectorielle

Capacité biologique intrinsèque du vecteur à acquérir, maintenir et transmettre un agent pathogène.

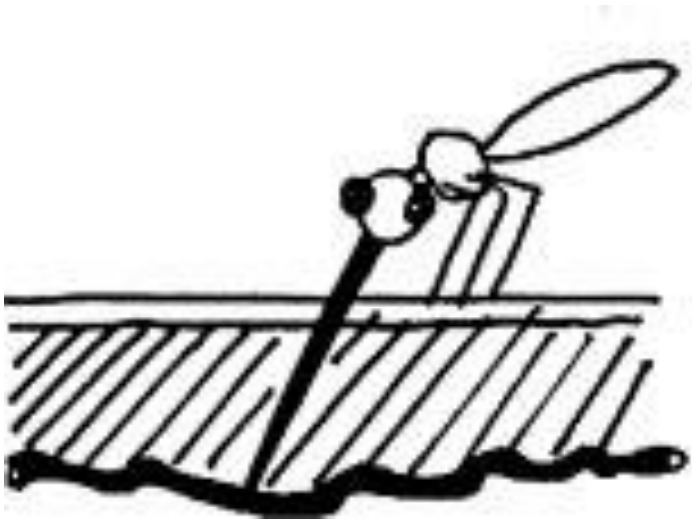
Étudiée dans un modèle expérimental.

Capacité vectorielle

Efficacité globale avec laquelle une population de vecteurs transmet un agent pathogène au sein d'une population hôte.



Vecteurs solénophages vs vecteurs telmophages

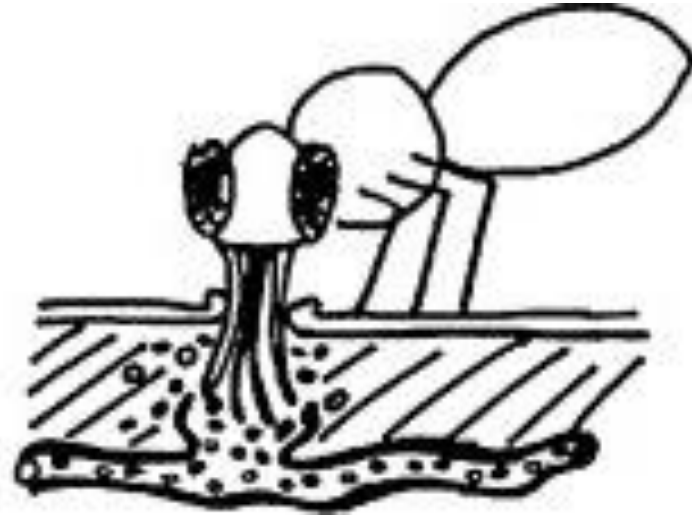


Solénophages

Ex.: moustiques, tiques

Longs repas sanguins ininterrompus

Vecteurs biologiques



Telmophages

Ex.: stomoxes, taons (vecteurs mécaniques) **et**

Culicoïdes (vecteurs biologiques)

Repas sanguins courts interrompus

Vecteurs biologiques = replication virale
Vecteurs mécaniques = pas de replication virale



Quelques mots sur les Culicoïdes



- Les Culicoïdes sont petits (2 mm).
- Seules les ♀ sont hématophages.
- Infectés à vie.
- Durée de vie : 3 semaines.
- Une seule piqûre d'un Culicoïde infecté suffit à infecter un animal.
- Se reproduisent plusieurs fois par an (généralement 4 à 6 fois).
- Souffrent de l'infection.
 - Des particules virales s'accumulent dans leurs yeux --> cécité.
 - Transmission verticale du virus et impact négatif sur l'éclosabilité.



Culicoides imicola



Substantial cold tolerance in all life stages of *Culicoides nubeculosus* (Diptera: Ceratopogonidae).

Lucy M. Devlin, Ross N. Cuthbert, Melanie Nicholls, Archie K. Murchie, Connor G.G. Bamford, Jaimie T.A. Dick, Eric R. Morgan, Son T. Mai, and Marion England.

Journal of Medical Entomology 2024, 61(1), 1-10
DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjz018>

ENTOMOLOGICAL SOCIETY OF AMERICA
PUBLISHED IN ASSOCIATION WITH THE ENTOMOLOGICAL SOCIETY OF AMERICA

Development, Life History
Substantial cold tolerance in all life stages of *Culicoides nubeculosus* (Diptera: Ceratopogonidae)

Lucy M. Devlin^{1,2}, Ross N. Cuthbert¹, Melanie Nicholls¹, Archie K. Murchie¹, Connor G.G. Bamford¹, Jaimie T.A. Dick¹, Eric R. Morgan¹, Son T. Mai¹, and Marion England^{1,3}

¹Institute for Global Food Security, School of Biological Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK
²The Pirbright Institute, Pirbright, Surrey, UK
³Agri-Food and Biosciences Institute, Belfast, UK
⁴School of Electronics, Electrical Engineering and Computer Science, Queen's University Belfast, Belfast, UK
(E-mail: marion.england@qub.ac.uk)

Subject Editor: Emily McManus

In temperate regions, vector-borne disease risk is mediated by cold winter conditions; however, the cold tolerance of key vector taxa remains poorly understood. Culicoides biting midges are the primary vectors of several pathogens of medical and veterinary importance including bluetongue virus, where seasonal cold weather in temperate regions limits midge activity and pathogen transmission. Here, we provide the first comprehensive assessment of cold tolerance across all developmental stages of *Culicoides nubeculosus* (Meigen), a widely used laboratory species that is endemic to northern Europe. Eggs, first-instar larvae, fourth-instar larvae, pupae, and adults were exposed to acute (1 h) and extended (6 and 24 h) cold treatments spanning -1 to -18 °C, with survival, development, emergence, and adult wing size quantified. *Culicoides nubeculosus* showed substantial but stage-specific cold tolerance, with survival limits of -18 °C for eggs, -14 °C for pupae, -10 °C for L1 larvae and adults, and -7 °C for L4 larvae. While the effect of cold exposure duration varied across temperatures and life stages, extended exposure generally reduced survival at lower temperatures. Cold stress caused substantial effects, including reduced adult emergence when eggs or larvae were exposed and reductions in adult wing size of up to 10%, depending on the life stage. These results reveal substantial cold tolerance across the full life history of *C. nubeculosus*, suggesting that factors beyond temperature influence population phenology. Our findings provide new insights into *Culicoides* ecology, with implications for seasonal vector population dynamics and arbovirus transmission risk in temperate regions.

Keywords: survival, development, overwintering, sublethal effect, arbovirus transmission

Downloaded from <https://academic.oup.com/jme/advance-article/doi/10.1093/jme/tjz018/7644018> by guest on 20 February 2024

Received: 1 December 2023; Revised: 14 January 2024; Accepted: 19 January 2024
© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of Entomological Society of America.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Première évaluation complète de la tolérance au froid à tous les stades de développement de *Culicoides nubeculosus*, une espèce de laboratoire largement utilisée et endémique du nord de l'Europe.



Conclusions



- L'hivernage de *Culicoides nubeculosus* est possible à plusieurs stades de développement (et pas uniquement au stade adulte), et les vagues de froid seules ont peu de chances d'éliminer les populations. Les populations peuvent survivre à des épisodes de froid transitoires et se rétablir lorsque les conditions s'améliorent.
- Un schéma similaire selon les stades de développement a été observé chez *Culicoides sonorensis*, où les œufs tendent à être les plus tolérants au froid tandis que les larves sont plus sensibles.
- Les résultats soutiennent l'hypothèse d'une persistance hivernale des arbovirus.



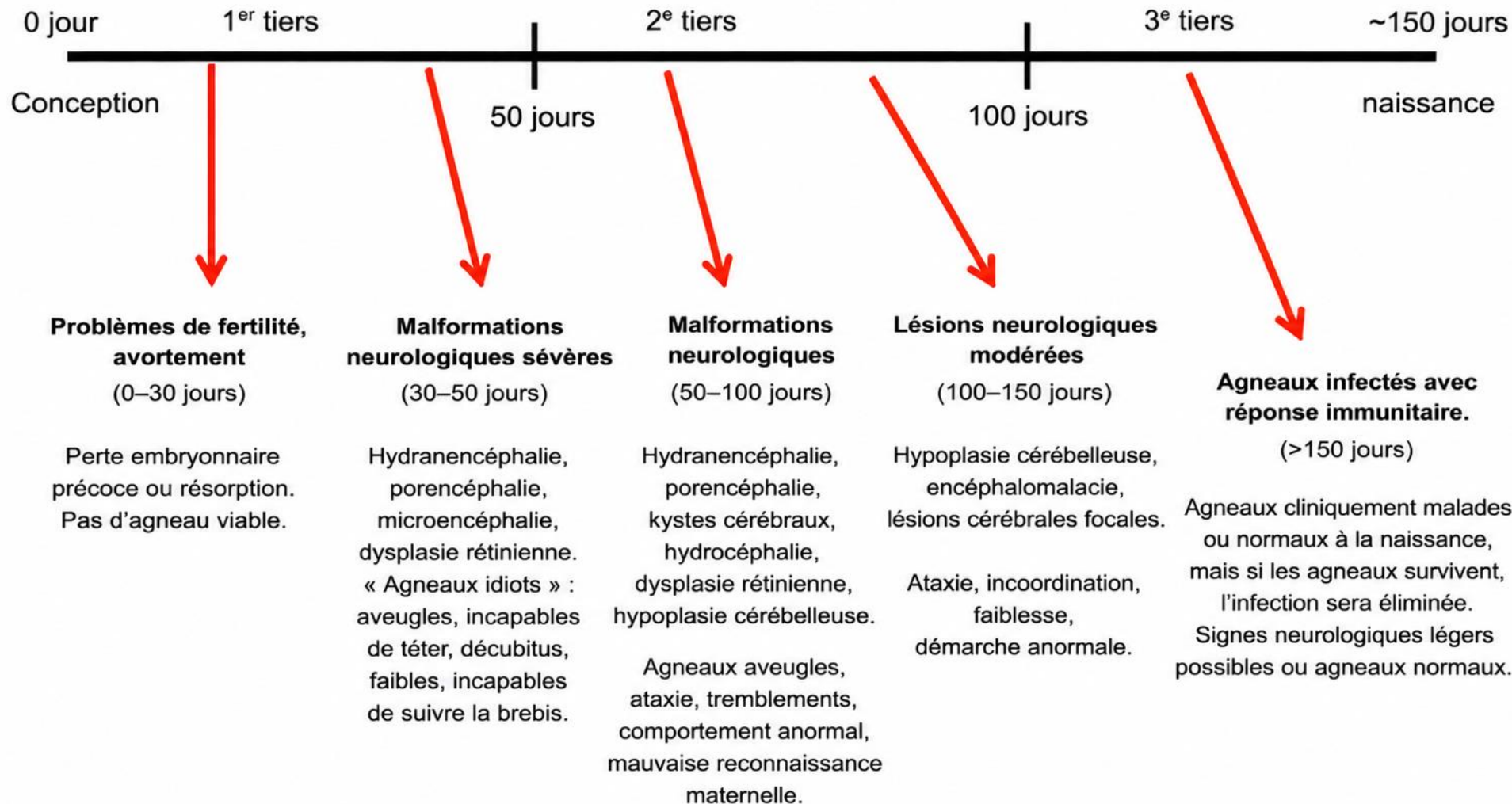
99



Malformations des agneaux à la suite d'une contamination des produits gestants



Infection et stade de gestation



Pourquoi le moment de l'infection est-il si important ?

La gravité des lésions dépend largement du fait que l'infection survienne pendant :

- la réplication active des neuroblastes ;
- l'organisation du cortex cérébral ;
- le développement vasculaire du cerveau foetal.

Durant cette fenêtre critique de neurodéveloppement, le BTV provoque :

- une nécrose des couches germinatives ;
- des lésions vasculaires ;
- la destruction des hémisphères cérébraux en développement.

Le cerveau est alors remplacé par des cavités remplies de liquide.



Sérotypes et souches

La fenêtre de sensibilité exacte varie selon :

- le sérotype du BTV ;
- sa virulence ;
- la nature de la souche (terrain ou vaccin vivant modifié) ;
- l'immunité maternelle ;
- la sensibilité raciale.

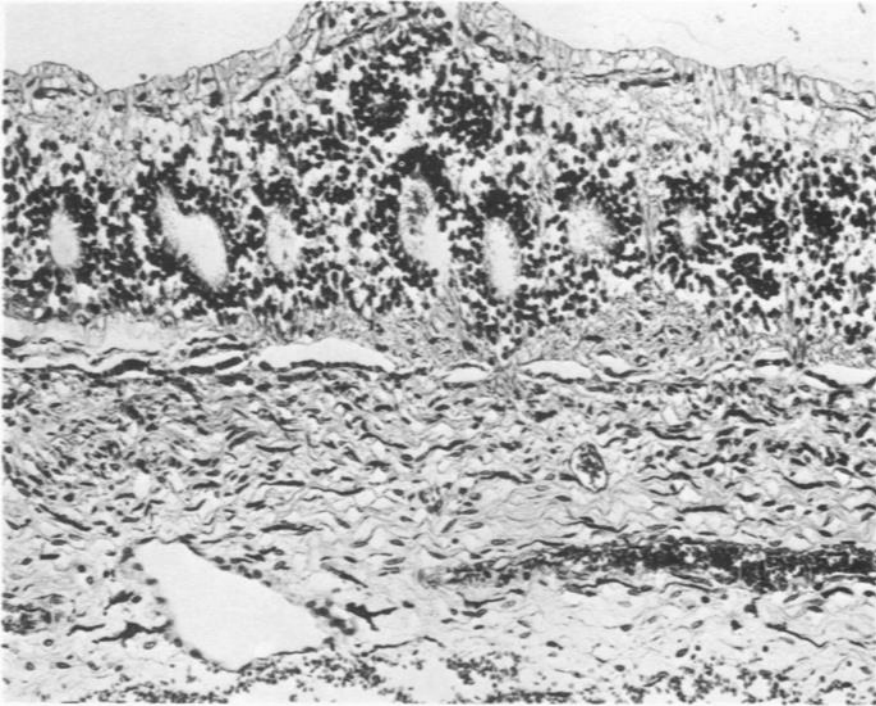
Historiquement, les maladies congénitales du SNC ont été particulièrement rapportées avec :

- certaines souches vaccinales vivantes modifiées ;
- **le BTV-8 ;**
- **certaines souches récentes de BTV-3.**



103

Lésions neurologiques



Rosettes ovalaires typiques d'une rétine dysplasique chez un agneau nouveau-né infecté à 50 jours de gestation

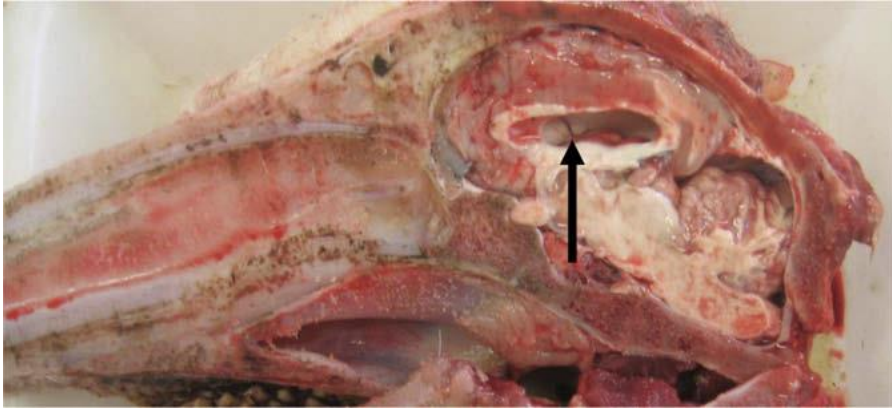


Hydranencéphalie. Il ne subsiste que de modestes vestiges de tissu nerveux dans la cavité crânienne de cet agneau nouveau-né infecté à 52 jours de gestation.

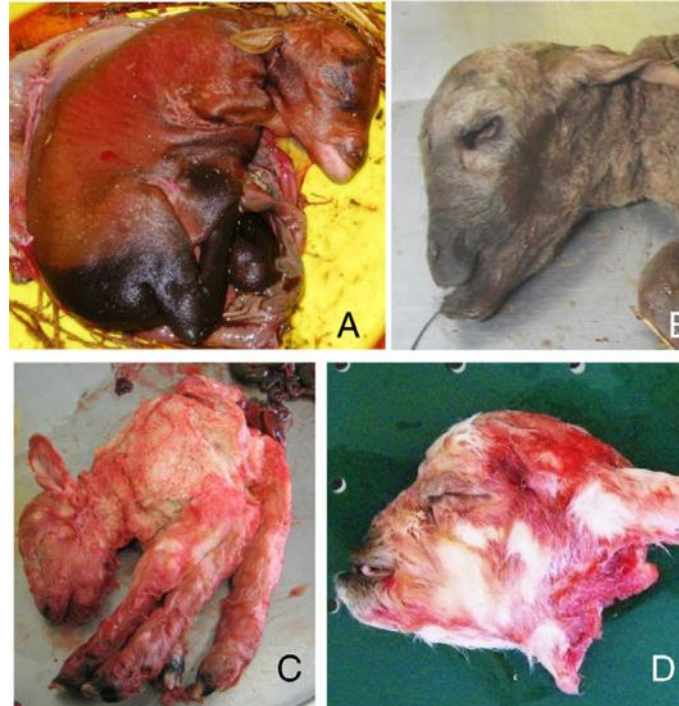
Réf.: *Animal model for human disease. Hydranencephaly, porencephaly, cerebral cysts, retinal dysplasia, CNS malformations. Animal model: bluetongue-vaccine-virus infection in fetal lambs* – Osburn (1972)



Lésions neurologiques



Ventricule latéral dilaté (flèche) dans le cerveau d'un agneau âgé de 5 mois. Cet agneau est né d'une brebis positive au virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV-8), présentait de graves signes neurologiques à la naissance et était séropositif vis-à-vis du BTV avant la prise de colostrum.



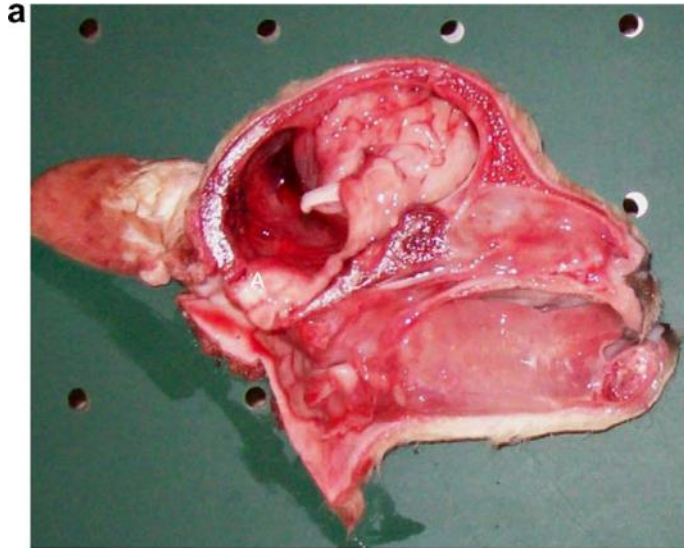
Fœtus d'agneaux avortés en état d'autolyse avancée présentant :

- (A) une brachycéphalie et une brachygnathie supérieure ;
- (B) une anophtalmie et une brachygnathie supérieure ;
- (C) un fœtus femelle avorté, extrait par césarienne, présentant une cœlosomie, une scoliose sévère, une malformation coxo-fémorale, une absence de l'anus et de la vulve ainsi qu'une arthrogrypose ;
- (D) vue latérale de la tête d'un fœtus avorté présentant une brachycéphalie sévère et une brachygnathie supérieure.

Réf.: *The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep* – Saegerman & al. (2009)



Lésions neurologiques



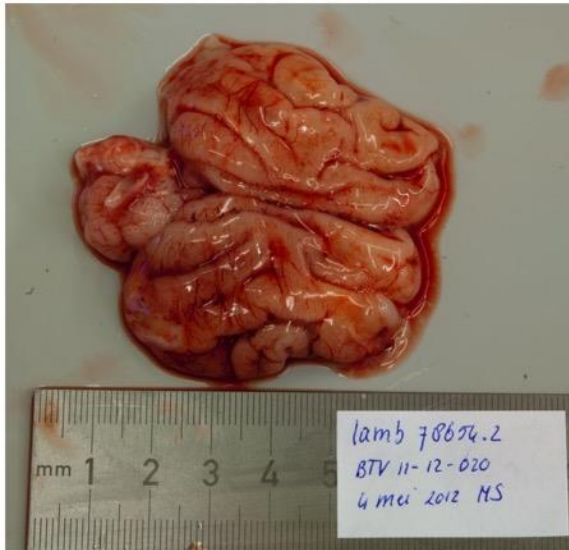
Coupes sagittales des crânes de fœtus avortés
présentant :
(A) une aplasie cérébelleuse ;
(B) une hypoplasie cérébelleuse ainsi qu'une
absence de fusion des mandibules, associée à
un hamartome vasculaire gingival.



Réf.: *The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep – Saegerman & al. (2009)*



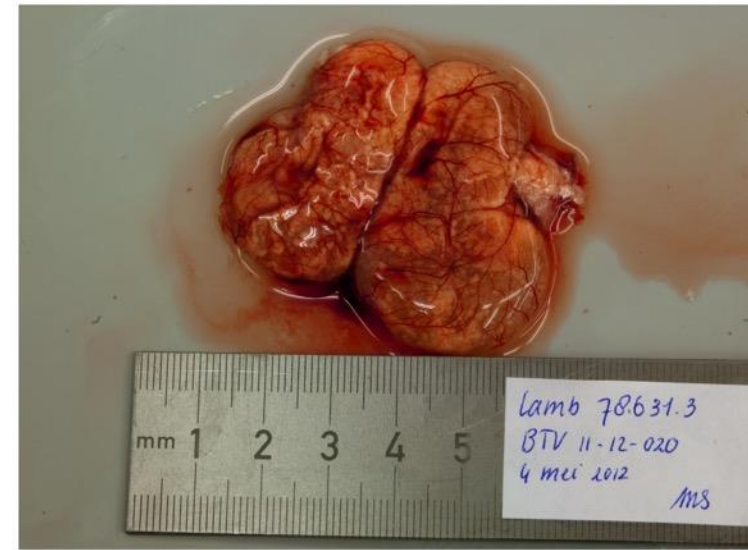
Lésions neurologiques



Cerveau foetal normal présentant des circonvolutions cérébrales normalement développées.



Lésion kystique localisée de l'hémisphère cérébral (lobe frontal droit).



Hydranencéphalie. Les hémisphères cérébraux sont remplacés par des sacs remplis de liquide, avec seulement quelques îlots résiduels de tissu cérébral en périphérie.

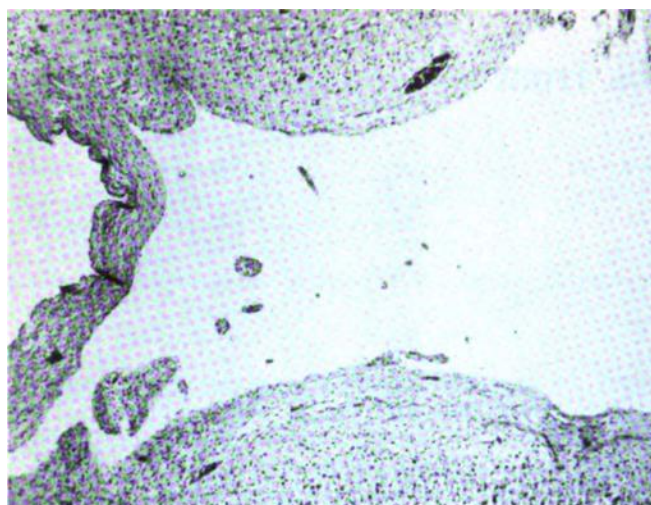
Réf.: Transplacental Transmission of Bluetongue Virus Serotype 1 and Serotype 8 in Sheep: Virological and Pathological Findings – van der Sluijs & al. (2013)



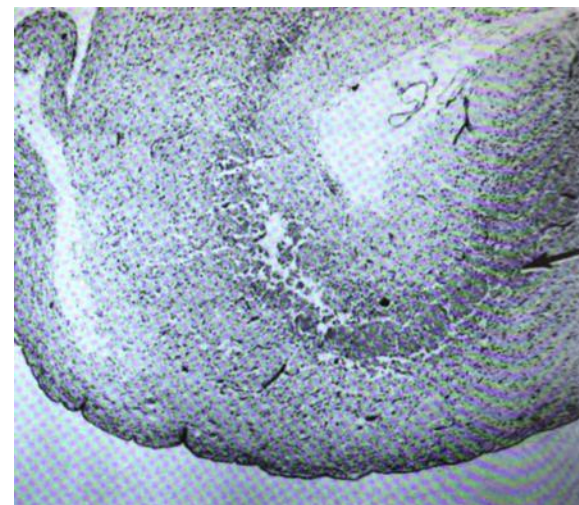
Lésions neurologiques



Coupe transversale du cerveau d'un agneau foetal proche du terme. Noter l'absence du septum pellucidum et la présence de zones de malacie sous-corticales (flèche).



Zone de cavitation marquée dans la substance blanche sous-corticale du cerveau d'un agneau foetal.



Nécrose de la couche pyramidale (flèche) dans le cerveau d'un agneau foetal. La zone claire située dans la partie inférieure de la photographie correspond au ventricule latéral. Une petite zone de malacie est adjacente au ventricule.

Réf.: Cerebral malformation in fetal lambs from a bluetongue enzootic flock - Schmidt & Panciera (1973)



Références



1. **Osburn BI et al. 1971 — *Lab Investigation***

Experimental viral-induced congenital encephalopathies. I. Pathology of hydranencephaly and porencephaly caused by bluetongue vaccine virus

Foundational pathology paper on hydranencephaly/porencephaly in fetal lambs.

2. **Osburn BI et al. 1971 — *Lab Investigation***

Experimental viral-induced congenital encephalopathies. II. The pathogenesis of bluetongue vaccine virus infection in fetal lambs

Key paper on fetal pathogenesis after in utero BTV infection.

3. **Osburn BI. 1972 — *American Journal of Pathology***

Animal model for human disease. Hydranencephaly, porencephaly, cerebral cysts, retinal dysplasia, CNS malformations. Animal model: bluetongue-vaccine-virus infection in fetal lambs

Specifically lists the CNS and retinal malformations in lambs.

4. **Richardson C et al. 1985 — *Veterinary Record***

Observations on transplacental infection with bluetongue virus in sheep

Pregnant ewes inoculated at 40, 60 or 80 days of gestation; porencephaly and cerebellar dysgenesis were found in term lambs from ewes inoculated at 40 and 60 days.

5. **van der Sluijs MTW et al. 2013 — *PLOS ONE***

Transplacental Transmission of Bluetongue Virus Serotype 1 and Serotype 8 in Sheep: Virological and Pathological Findings

Demonstrated transplacental infection in sheep and showed severe CNS lesions, including hydranencephaly/porencephaly, especially with BTV-1.

6. **Spedicato M et al. 2019 — *Veterinaria Italiana***

Transplacental transmission of the Italian Bluetongue virus serotype 2 in sheep

Shows transplacental infection of lambs from infected ewes; useful for vertical transmission, though less focused on neurological lesions.

7. **Saegerman & al. 2009 — *The Veterinary Journal***

The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep – Saegerman & al. (2009)



Sécurité de la vaccination contre la FCO



Sécurité de la vaccination contre la FCO



- Les vaccins inactivés contre la FCO ont été largement utilisés en Europe depuis 2008 chez les ovins et les bovins, y compris chez les femelles gestantes, sans qu'un impact négatif sur les performances de reproduction n'ait été mis en évidence.
- Les études expérimentales montrent que la vaccination des brebis et des génisses avec des vaccins inactivés BTV-8 protège contre la virémie maternelle et réduit fortement, voire empêche, la transmission transplacentaire du virus au fœtus.
- Aucune augmentation des taux de retour en chaleurs, d'infertilité, d'avortement ou de mortalité embryonnaire n'a été associée à l'utilisation de vaccins inactivés contre la FCO.



Sécurité de la vaccination contre la FCO



- Les malformations congénitales neurologiques observées lors des épizooties de FCO, notamment les « dummy calves » et les « dummy lambs », sont une conséquence de l'infection foétale par le virus sauvage et non de la vaccination avec des vaccins inactivés.
- En réduisant la circulation virale chez la mère et en limitant la transmission transplacentaire, la vaccination contribue au contraire à diminuer le risque de naissance d'agneaux ou de veaux présentant des lésions neurologiques liées à une infection in utero par le virus de la FCO.
- Les données de terrain accumulées sur des centaines de millions de doses administrées en Europe confirment le profil de sécurité élevé des vaccins inactivés vis-à-vis de la fertilité, de la gestation et du développement foetal.



112

BTV-8 – L'autre menace



BioVé
Laboratoires

a brand of InoVet



BTV-8 – L'autre menace



- 2 souches distinctes en circulation :
 - Souche française enzootique de 2015
 - “Nouvelle” souche française BTV8-FRA2023

Souche française enzootique de 2015	“Nouvelle” souche française BTV8-FRA2023
• Maladie modérée • Virémie réduite • Transmission plus lente • Virulence apparente moindre • Surtout chez les ovins	• Expression clinique plus marquée • Propagation plus rapide • Impact épidémiologique plus élevé • Expansion géographique plus large



- Pyrexie
- Ulcérations buccales
- Signes respiratoires
- Toux
- Expression clinique marquée chez les **bovins** et les **ovins**



2023 BTV8-FRA2023

- « *Severe Bluetongue outbreaks caused by a new BTV-8 strain of unknown origin.* » (*Exceptional Bluetongue virus (BTV) and Epizootic hemorrhagic disease virus (EHDV) circulation in France in 2023, Zientara & al. 2024*).
- **Sévérité sur le terrain**
 - Nombre élevé de foyers
 - Impact sanitaire significative
 - Conséquences économiques dans les élevages **bovins** et **ovins**
- Propagation très rapide : France continentale, Corse, extension vers le nord-est en direction de la Suisse, puis propagation ultérieure vers l'Espagne et l'Europe centrale.



2023 BTV8-FRA2023

- « *Some outbreaks showed typical clinical symptoms of bluetongue. »*
- « *Austrian colleagues reported that the strain sometimes produced more severe clinical courses than BTV-3. »* (Friedrich Loeffler Institut, Germany).



Conclusion

- 2 souches distinctes de BTV-8 en circulation.
- Souche 2023 BTV8-FRA2023 significativement plus virulente chez les **bovins** et les **ovins**.
- **La vaccination préventive avec Syvazul® BTV 8 est efficace contre les 2 souches.** *(Evaluation of the efficacy of BTV-8 vaccines against the new BTV-8 France 2023 strain in the target species (Corinne Sailleau, Damien Vitour, Emmanuel Bréard and Stéphan Zientara – ANSES 2024).*



Conclusion



Conclusion



- Restons vigilants et préparés.
- Vaccinons préventivement.
- Syva et Biové sont à vos côtés.



Merci !

www.syva.es



BioVé
Laboratoires

a brand of InoVet

