

La pathologie chez les poissons d'élevage

Pierre de Kinkelin, Christian Michel, Michel Dorson

De même que les autres productions animales, la pisciculture est frappée par diverses maladies dont certaines se comportent comme des facteurs limitatifs de la quantité et de la qualité de la production. Après avoir posé des définitions et présenté globalement les causes des maladies, en soulignant les points importants pour la compréhension des démarches de lutte préventive, nous exposerons la contribution de l'Inra à la recherche de solutions pouvant améliorer leur prévention.

Nous appellerons « état de maladie » chez les poissons toute perturbation physiologique non compensée se traduisant au minimum par une baisse des performances zootechniques attendues et, fréquemment, par l'apparition d'anomalies du comportement (symptômes) ou de l'intégrité corporelle (lésions), pouvant aboutir à la mort des sujets atteints (*figure 1*). Si ce sont les aspects lésionnels et létaux qui retiennent le plus souvent l'attention, les baisses de performance ont, pour leur part, une incidence économique évidente.

Les causes des maladies (ou étiologies morbides) sont physico-chimiques ou biologiques (bioagresseurs viraux, bactériens et parasitaires), agissant seules ou le plus souvent associées, et perturbant la physiologie du poisson. Ces étiologies sont mises en jeu de manière naturelle ou induite et, plus généralement, mixte comme l'illustrent les deux exemples suivants. Le transfert de poissons porteurs

asymptomatiques de virus d'un bassin hydrographique infecté à un autre, indemne, est suivi, au bout d'un temps variable, de l'excrétion spontanée du virus déclenchant la contamination d'une population indemne. Le traitement d'une culture agricole par un pesticide, suivi de fortes précipitations, aboutit au ruissellement du toxique dans un cours d'eau alimentant une pisciculture où une mortalité massive apparaît. Dans l'un et l'autre cas, aucun trouble ne serait survenu sans la conjonction d'un phénomène naturel et d'une intervention humaine.

Pour une espèce de poisson donnée, les causes morbides sont les mêmes, que les poissons vivent à l'état sauvage ou en élevage. En revanche, les concentrations animales résultant de l'élevage exacerbent les effets néfastes de nombreuses étiologies (agents pathogènes contagieux, perturbation de la qualité de l'eau), tandis que le confinement empêche la fuite devant un milieu hostile. Néanmoins, l'élevage facilite l'observation et l'étude des maladies, et c'est par lui qu'on apprend le mieux à connaître la pathologie d'une espèce de poissons. Ainsi, comme chez les autres animaux, le développement de l'élevage précède et révèle les pathologies.

Par ailleurs, la création d'une logistique en ichtyopathologie implique évidemment des activités de diagnostic et de recherche ; l'investissement ichtyopathologique se fait donc avec un certain décalage par rapport à la production piscicole. Lorsque cette dernière a pris une certaine extension, les agents pathogènes qui l'accompagnent ont fait de même et il devient très difficile d'en limiter l'expansion. La pathologie des poissons s'achemine ainsi vers la mondialisation.

Les moyens scientifiques et techniques de l'ichtyopathologie ont décuplé au

cours des deux dernières décennies, dans les pays occidentaux, au Japon et à Taïwan. Ils décollent nettement en Malaisie et en Thaïlande, mais bien des pays en sont encore pratiquement dépourvus. Par ailleurs, l'élevage s'étend sans cesse à de nouvelles espèces piscicoles et multiplie les questions les concernant lesquelles, à leur tour, engendrent le besoin de diversifier les recherches dont la complexité nécessite des approches pluridisciplinaires. Face à la pratique, ceci conduit à une division des tâches impliquant diagnostic de terrain et laboratoire (toxicologie pour l'eau et pathologie pour les bioagresseurs).

Les étiologies morbides

Pour des raisons didactiques, nous allons envisager séparément les causes morbides mais il faut garder présent à l'esprit qu'elles coopèrent fréquemment dans l'altération de la santé d'un poisson. Par ailleurs, tout ce qui concerne les étiologies morbides [1, 2] doit être considéré par rapport à un hôte d'espèce, voire de lignée, définie, et placé dans des conditions physiologiques (âge, sexe, activité) et environnementales déterminées.

Les constituants de l'environnement

Par environnement, il faut entendre tout ce que le poisson reçoit ou subit de par le cadre dans lequel il vit. Cela comprend aussi bien la qualité de l'eau, donc la teneur de ses composants, que les conditions d'inconfort et les traumatismes générateurs de stress (*figure 1*) qu'il endure du fait des manipulations et de l'habitat [4], ainsi que l'alimentation

P. de Kinkelin, C. Michel, M. Dorson :
Unité de virologie et d'immunologie
moléculaires, Inra, 78352 Jouy-en-Josas
cedex, France.

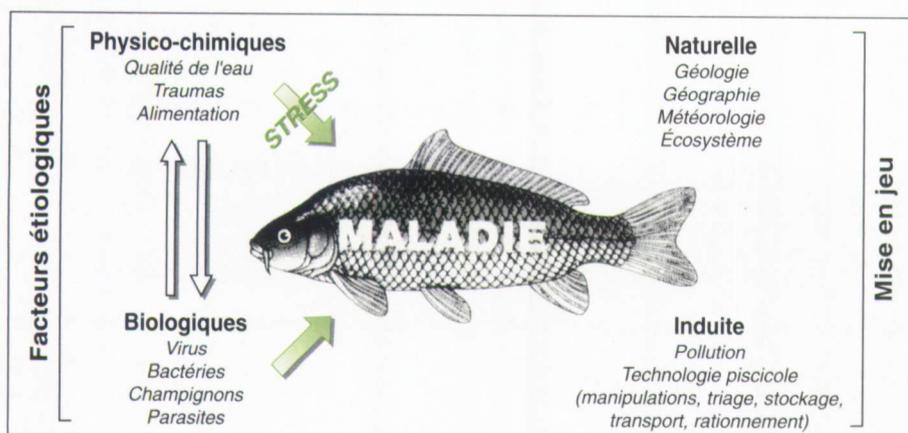


Figure 1. Schéma général des causes des maladies chez les poissons et de leur déclaration (d'après de Kinkelin et al. [3]).

Figure 1. Causes of fish disease and modes of triggering [3].

qui lui est distribuée, sous ses aspects qualitatif et quantitatif [4]. Hormis la présence accidentelle dans l'eau de produits toxiques comme les chlorophénols, les composés du mercure et les pesticides, deux paramètres de qualité de l'eau (teneur en oxygène dissous et température) ont un rôle capital direct et indirect sur la santé des poissons. La température, en dehors de tout effet léthal direct, agit sur de nombreux facteurs impliqués dans l'état sanitaire des poissons. Comme ces animaux sont ectothermes, la physiologie d'une espèce donnée sera influencée par la température de l'eau et, de là, sa réceptivité aux agents infectieux pourra être modifiée. De plus, le facteur thermique va moduler la teneur de l'eau en oxygène dissous, avec des répercussions certaines sur les fonctions de défense du poisson. Enfin, la température fera varier la toxicité de nombreux polluants en facilitant, par exemple, leur absorption branchiale par l'élévation du rythme respiratoire.

Summary

Pathology of cultured fish

P. de Kinkelin, C. Michel, M. Dorson

Fish diseases are physiological disturbances with a wide range of aetiologies : the physico-chemical properties of environmental and biological agents termed bioaggressors (viruses, bacteria and parasites, see Tables 1 to 4). The aetiological factors act either alone or, what is more common, in association, and are triggered off by natural (meteorological) or manmediated causes, usually by a combination of both. Consequently, disease is a constant threat to fish farming and must be controlled by combined preventive measures. Disease control strategies demand early diagnosis, proper animal husbandry, control policy of contagious pathogen transfer, therapy and vaccination. Methods of animal husbandry involving animal welfare through healthy living conditions (especially those inducing stress) and genetics are particularly useful.

Depending on their responsiveness to the above strategies, aetiological agents can be divided into two groups : the first includes those that are controlled by animal husbandry methods and/or therapy, the second includes those which do not respond, or respond poorly, to therapeutic control and measures of hygiene (e.g. viruses, certain bacteria and parasites).

Educational programmes on fish disease geared

towards providing fish-farmers with training is thus the ideal way to establish an efficient diagnostic network (both in the field and in the lab), ensuring that correct fish-husbandry practices are used, and providing fish-farmers with access to up-to-date information on questions of fish health.

Research must be carried out to improve today's control methods over the second group, or device new disease control strategies. Behind these programmes lay scientific investigations into the pathogenesis of certain major diseases at the pathogen-structure and host-response levels. The research being carried out at Inra's laboratories concentrates on viruses such as VHS (viral haemorrhagic septicaemia virus), bacteria such as Aeromonas salmonicida and those of the Cytophaga group (plates 4 and 5), and the parasite causing proliferative kidney disease in salmonids (plate 2). Investigations aimed at a better understanding of VHS pathogenesis combine classical virology, molecular biology, and in vivo experiments to develop new disease control methods based on vaccination, genetic resistance of fish and, in the long run, inducing viral resistance through gene transfer.

Cahiers Agriculture 1994 ; 3 149-60.

Tableau 1

Quelques parasites d'importance significative pour la pisciculture

Classification	Taxonomie succincte Genre	Espèce ou type d'élevage	Clinique
Protozoaires			
Rhizoflagellés	<i>Ichtyobodo</i> (ou <i>Costia</i>)	Tous les élevages dulçaquicoles	Cutanéo-branchiale
Ciliés	<i>Ichtyophthirius Trichodina</i>	Idem Idem	Idem Idem
Myxozoaires			
Myxosporidies	<i>Myxobolus</i>	Nombreuses espèces dulçaquicoles	Tégumentaire, musculaire, viscérale
	<i>Kudoa</i> PKX	Mariculture Salmonidés en eau douce	Musculaire Viscérale (photo 1)
Plathelminthes			
Monogéniens	<i>Gyrodactylus</i> <i>Dactylogyrus</i>	Toutes espèces dulçaquicoles Idem	Cutanéo-branchiale
Trématodes	<i>Diplostomum</i>	Nombreuses espèces, surtout en eau close	Cutanéo-branchiale ou oculaire
Cestodes	<i>Bothriocephalus</i> <i>Ligula</i>	Nombreuses espèces dulçaquicoles, surtout en eau close	Digestive Viscérale
Annélides			
Sangsues	<i>Piscicola</i>	Nombreuses espèces dulçaquicoles	Cutanéo-branchiale
Arthropodes			
Crustacés	<i>Ergasilus</i>	Espèces dulçaquicoles	Tégumentaire
	<i>Lernaea</i>	Eaux closes	Idem
	<i>Lepeophtheirus</i>	Saumon, mariculture	Idem
	<i>Argulus</i>	Espèces dulçaquicoles	Idem

Major parasites of cultured fish

Le maintien d'un certain taux d'oxygène dissous (dont la valeur dépend d'interactions multiples) est primordial pour éviter les états subasphyxiques qui ont pour effet d'affaiblir la résistance naturelle des poissons aux infections bactériennes. Cet effet est vérifiable dans les élevages d'eau froide (salmonidés) ou chaude (poisson-chat *Ictalurus punctatus*) où l'hypoxie détermine la « sortie » de bactérioses opportunistes héritées de l'environnement, en plus des infections dues à des bactéries au pouvoir pathogène bien établi.

En pratique, les troubles résultant de l'environnement (en dehors des pollutions ou de circonstances météorologiques exceptionnelles) proviennent de fautes zootechniques.

Les bioagresseurs

Mis à part les prédateurs et les algues toxiques, les bioagresseurs sont les virus, les bactéries et les parasites, ces derniers

regroupant ici des organismes allant des protozoaires (protistes eucaryotes) aux lamproies et aux champignons. Les bioagresseurs ont au moins une partie de leur cycle liée à celui des poissons et ceux-ci, à l'état sauvage, en constituent un réservoir quasi inépuisable qui permet des échanges avec les poissons des élevages par le biais de l'eau et des transferts d'animaux, lors des repeuplements, par exemple. Les bioagresseurs constituent donc pour l'élevage un risque naturel et permanent.

Chronologiquement, ce sont les parasites, puis les bactéries et enfin les virus qui ont été découverts et étudiés, ceci en raison de la qualité des premiers observateurs, qui étaient des biologistes du poisson formés à la zoologie, et de la disponibilité progressive des moyens d'étude. Cette situation se présente à nouveau pour les pays dans lesquels l'ichtyopathologie débute et c'est sans doute pourquoi la pisciculture tropicale ne connaît pas encore de grandes étiologies virales.

• Les parasites appartenant au règne animal (tableau 1)

Un parasite est un organisme qui vit aux dépens d'un hôte déterminé mais dont le cycle évolutif peut passer par plusieurs autres hôtes dont certains sont la source d'une multiplication considérable des formes infectantes parasitaires. Cependant, si le parasitisme est très fréquent, la maladie parasitaire clinique l'est moins : il faut des circonstances favorables à son déclenchement [5].

Ces circonstances existent tout d'abord quand le système d'élevage facilite la transmission des parasites monoxènes à reproduction rapide (flagellés, ciliés, vers monogéniens vivipares) : c'est le cas dans lequel se trouvent les juvéniles en élevage intensif (truiticulture, cypriniculture). Une autre circonstance favorable est l'apport massif et prolongé de formes infectantes par le milieu extérieur comme on le retrouve en truiticulture avec la myxo-



◀ **Photo 1.** Truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) atteintes de *proliferative kidney disease* (PKD). L'ouverture de la cavité abdominale du poisson du bas montre l'hyperplasie rénale qui fait saillie latéralement et aboutit à une protubérance visible sur le flanc des poissons intacts. Les frottements sur les parois des bassins ont provoqué une érosion cutanée sur cette protubérance. Par ailleurs, les ponctuations hémorragiques cutanées traduisaient une atteinte conjointe par *Y. ruckeri*. (Cliché P. de Kinkelin)

Plate 1. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) affected by proliferative kidney disease (PKD). The opening in the lower fish abdominal cavity shows the lateral swelling due to renal hyperplasia; this can be seen on the intact fish lower down. Rubbing against the tank wall has caused the skin to erode. Skin haemorrhage in the middle fish is due to *Y. ruckeri*.

sporidie, dite PKX, agent de la *proliferative kidney disease* (PKD) (photos 1 et 2), ou avec les crustacés parasites des saumons en cages marines. Enfin, les élevages en eau close facilitent l'apparition des maladies causées par les parasites hétéroxyènes et/ou à cycle long (trématodes, cestodes, myxosporidies, crustacés) si des mises à sec annuelles ou bisannuelles ne sont pas effectuées.

Les parasitoses aux conséquences économiques majeures en Europe occidentale sont les affections cutanéobranchiales, ainsi que l'affection viscérale due à PKX qui semble prendre de l'ampleur. Les aspects cliniques de l'atteinte parasitai-

re comportent des affections cutanéobranchiales délabrantes, respiratoires, nerveuses, sensorielles, circulatoires, musculoviscérales et digestives. Ces affections sont dues au parasite adulte ou à sa larve, laissent une immunité locale ou générale et cèdent, au moins théoriquement, à l'administration de substances médicamenteuses.

• **Les champignons (tableau 2)**

Ces parasites ont une organisation cellulaire de type eucaryote avec une paroi rigide généralement cellulotique, extérieure à la membrane cellulaire. Ils sont

identifiables sur la base de critères morphologiques et culturaux, après isolement sur des milieux gélogifiés comme les milieux bactériologiques ; peu d'ichtyopathologistes ont l'expérience nécessaire à l'identification des champignons, d'où de nombreuses lacunes dans la connaissance des maladies fongiques (ou mycoses) [6].

Les mycoses se présentent sous plusieurs formes cliniques : l'infestation superficielle (photo 3) avec tendance invasive, vasculaire et branchiale (branchiomycose) ou profonde (ichthyophonose). C'est la première qui est la plus anciennement connue et fréquemment observée, on parle de « mousses », dans tous les types de piscicultures. Les agents en cause, généralement les saprolégnales, sont des saprophytes qui se révèlent être des pathogènes opportunistes à la faveur d'une baisse de la résistance du poisson et/ou de blessures tégumentaires résultant de son comportement, de son habitat, ou des manipulations qu'il subit. C'est donc l'état de stress résultant des

Tableau 2

Exemples de champignons responsables d'infections en pisciculture

Taxonomie succincte		Espèce ou type d'élevage	Clinique
Classification	Genre		
Phycomycètes			
Oomycètes	<i>Saprolegnia</i>	Toutes espèces dulçaquicoles	Tégumentaire et
Saprolégnales	<i>Achlya</i>	Idem	branchiale à tendance
(photo 3)	<i>Aphanomyces</i>	Idem	invasive en profondeur
Incertae-sedis	<i>Branchiomyces</i>	Espèces dulçaquicoles	Branchiale
	<i>Ichthyophonus</i>	Surtout mariculture	Générale, granulomateuse

A selection of fungi causing infections in cultured fish

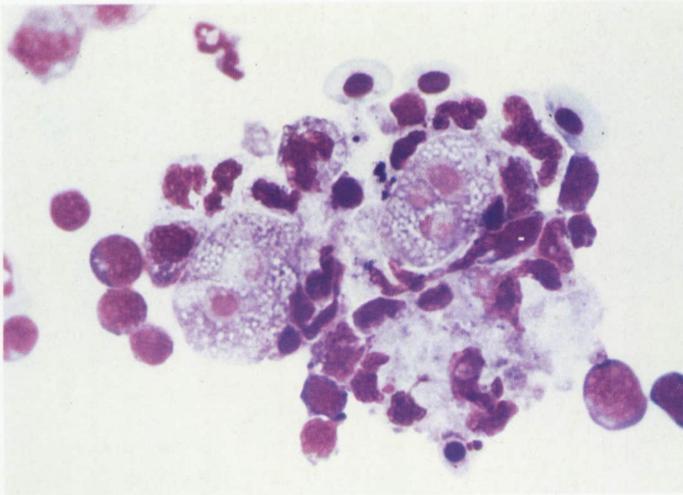


Photo 2. Cellules PKX. Dans une empreinte de rein colorée par le May-Grünwald-Giemsa, les cellules parasitaires montrent plusieurs noyaux (ici 2 et 3) dans un cytoplasme gris bleu très vacuolisé et sont entourées de divers leucocytes (diamètre du parasite le plus arrondi 20 µm). Les noyaux correspondent en fait à ceux de cellules emboîtées les unes dans les autres qui constituent cette forme parasitaire. (Cliché P. de Kinkelin)

Plate 2. PKX cells after May-Grünwald-Giemsa staining. The parasite responsible for PKX appears as a plurinuclear cell with grey-blue vacuolised cytoplasm (largest diameter : 20 µm).



Photo 3. Gardon (*Rutilus rutilus*) atteint d'une infestation fongique par des saprolégnales qui ont colonisé des lésions cutanées survenues après capture et transport des poissons.

Plate 3. Roach (*Rutilus rutilus*) infested with saprolegniales fungi colonising the cutaneous lesions caused during handling and transport.



Photo 4. Bar (*Dicentrarchus labrax*) en élevage. Exemple de lésions nécrotiques de la nageoire et du pédoncule caudal causées par un *Flexibacter* (*F. maritimus*). (Cliché JF. Bernardet)

Plate 4. Sea bass (*Dicentrarchus labrax*) in sea cages exhibiting tail-fin rot due to *Flexibacter* (*F. maritimus*) infection.

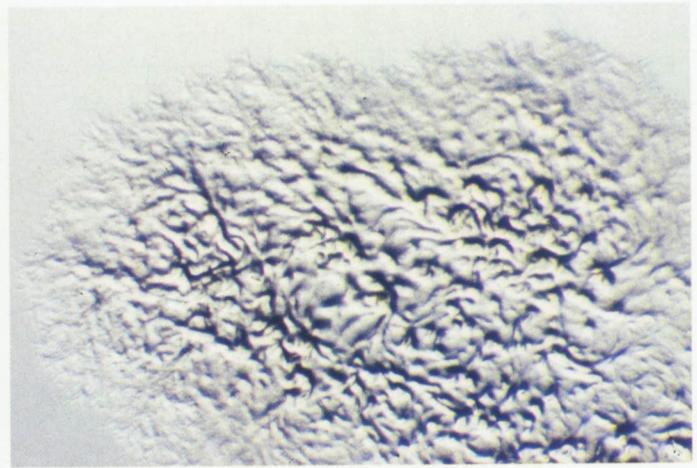


Photo 5. Colonie de *Flexibacter* (*F. columnaris*), montrant le glissement des filaments formés par ce type de bactéries sur la gélose. (Cliché JF. Bernardet)

Plate 5. Microscopic close-up of a *Flexibacter* colony (*F. columnaris*) with bacterial extensions swarming over the agar.

conditions d'inconfort physiologique qui paraît être à la base de la plupart des mycoses.

Cet état de fait limite l'efficacité du traitement dont le seul produit actif (le vert malachite) demande des applications préventives fréquentes. De plus, ce produit est maintenant proscrit dans de nombreux pays. C'est donc sur des pratiques zootechniques correctes qu'il faut

compter pour la prévention des mycoses, d'autant que le peu de connaissances relatives à l'immunité ne laisse pas espérer une exploitation vaccinale.

• Les bactéries (tableau 3)

Les bactéries sont des procaryotes. Leur cellule ne possède ni membrane nucléaire, ni système membranaire golgien, réticulo-

endoplasmique, lysosomal ou vacuolaire, mais présente une paroi rigide extérieure à la membrane cytoplasmique.

Les bactéries se développent en milieu artificiels, ce qui a facilité leur étude. Elles sont reconnues, en dehors de critères morphologiques et tinctoriaux, d'après l'utilisation qu'elles font de divers métabolites. Si l'identification des bactéries les plus classiques de l'ichtyopa-

thologie est devenue routinière, on découvre dans le milieu aquatique et les poissons un nombre croissant de bactéries demandant des recherches taxonomiques et/ou l'intervention de microbiologistes très spécialisés.

L'infection bactérienne [7] prend schématiquement deux formes : générale ou locale. La première se traduit par des lésions nécro-hémorragiques (*Yersinia ruckeri*, *Edwardsiella ictaluri*, *Aeromonas salmonicida*), granulomateuses (*Renibacterium salmoninarum*, *Pasteurella piscicida*), ou encore par une colonisation viscérale assortie d'une évolution débilitante (*Flexibacter psychrophila*).

L'infection locale peut être nécro-hémorragique (*Flexibacter columnaris*) (photos 4 et 5) ou hyperplasique (*Flavobacterium branchiophila*).

Les bactéries sont de plus en plus cosmo-

polites mais, en Europe occidentale, les maladies bactériennes sont surtout dues à *A. salmonicida*, *Y. ruckeri* et à des cytophagales, tandis qu'en mariculture norvégienne, *Vibrio salmonicida* fait des ravages, de même que tous les vibrions dans les élevages marins.

L'administration de substances antibactériennes (souvent appelées antibiotiques) permet le traitement des bactérioses avec les limites résultant des résistances bactériennes et des restrictions d'emploi d'ordre législatif. À la suite de l'infection, il peut s'établir chez le poisson une immunité protectrice exploitable par vaccination (facile contre *Yersinia* et *Vibrio*), mais ce n'est pas le cas général.

• Les virus (tableau 4)

Les virus sont des parasites absolus. Ils

sont constitués d'un seul acide nucléique (ADN ou ARN) entouré de protéines dont l'arrangement spatial leur donne une forme et une symétrie caractéristiques. De plus, certains sont entourés d'une membrane lipidique d'origine cellulaire et/ou d'un système d'enveloppe plus complexe. Les virus assurent leur propagation en détournant à leur profit le métabolisme de la cellule-hôte, ainsi que les fonctions des ARN ribosomiaux et des ARN de transfert qui passent sous le contrôle de l'acide nucléique viral. Les virus forment un monde à part d'une grande diversité [8].

La localisation intracellulaire des virus rend pratiquement inaccessibles aux substances thérapeutiques qui ne peuvent les atteindre sans léser la cellule. C'est donc lorsqu'ils quittent cette dernière qu'on peut les contrer, dans l'organisme par l'induction d'une immunité, à l'extérieur par l'emploi de désinfectants et la mise en œuvre de mesures de police sanitaire. Un autre aspect de l'infection intracellulaire est que l'isolement, puis l'étude des virus, nécessitent l'emploi de la culture cellulaire de poisson. Cette technique n'a essaimé que récemment dans les laboratoires d'ichtyopathologie. C'est ainsi qu'on est passé d'un premier virus isolé en 1960 (celui de la nécrose pancréatique infectieuse, ou NPI) à une cinquantaine aujourd'hui, sans compter ceux simplement observés dans les lésions en microscopie électronique [9]. Des exemples de virus importants pour la pisciculture au niveau des conséquences socio-économiques figurent dans le tableau 4.

L'infection virale peut prendre trois formes principales :

- générale, à tropisme pour les systèmes circulatoire, lymphoïde ou digestif et donc assortie de manifestations œdémato-hémorragiques (photo 6) ou entéritiques ;
- locale, à tropisme tégumentaire, nerveux, érythrocytaire par exemple, et qui comporte l'induction de néoplasies (tumeurs bénignes ou malignes) ;
- inapparente, correspondant à la présence permanente de virus « orphelins » (de pouvoir pathogène) ou à un état transitoire des infections générales (portage asymptomatique).

Le pouvoir infectant des virus déclinant plus ou moins vite dans l'environnement, c'est chez l'animal qu'ils doivent se maintenir et, de ce point de vue, l'élevage et les concentrations animales qu'il représente offrent un champ idéal à la propagation puis au maintien des virus dans les cheptels piscicoles. Dans les pays

Tableau 3

Exemples de bactéries responsables d'infections graves en pisciculture

Taxonomie succincte	Espèce ou type d'élevage	Clinique
Eubactéries à Gram -		
<i>Edwardsiella tarda</i>	Espèces d'eau chaude	Septicémie hémorragique
<i>E. ictaluri</i>	Poisson-chat	Idem
<i>Yersinia ruckeri</i>	Salmonidés	Idem
<i>Pasteurella piscicida</i>	Élevages marins, eau chaude	Hémorragies, formes tuberculoïdes généralisées
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Toutes espèces dulçaquicoles	Septicémie hémorragique et nécrosante
<i>A. salmonicida</i>	Salmonidés et nombreuses autres espèces	Idem
<i>Vibrio anguillarum</i>	Toutes espèces marines	Idem
<i>V. salmonicida</i>	Saumon atlantique	Idem
<i>Flexibacter</i> spp. (photo 5)	Toutes espèces dulçaquicoles	Infections cutanéobranchiales destructives (photo 4)
<i>F. columnaris</i>	Toutes espèces dulçaquicoles	
<i>F. psychrophila</i>	Surtout salmonidés	Infection générale à symptomatologie fruste
<i>Flavobacterium branchiophila</i>	Toutes espèces	Proliférations épithéliales des branchies
Eubactéries à Gram +		
<i>Streptococcus</i> spp.		
<i>Renibacterium salmoninarum</i>	Salmonidés	Infection générale granulomateuse
Rickettsiales		
<i>Piscirickettsia salmonis</i>	Saumon, mariculture	Septicémie hémorragique

A selection of bacteria causing serious infections in cultured fish

occidentaux, la pathologie virale est dominée par la septicémie hémorragique virale (SHV) et la nécrose hématopoïétique infectieuse (NHI) dans les élevages de salmonidés, avec la NPI qui, elle, est mondiale. Par ailleurs, la cypriniculture européenne est frappée par le virus de la virémie printanière de la carpe (*photo 7*).

Les étiologies morbides : théorie et pratique

• Maladies curables, maladies incurables

Il résulte du bref catalogue des causes morbides qui précède que, vis-à-vis des moyens de lutte, ces étiologies forment

schématiquement deux groupes. Le premier comprend les causes dont on peut immédiatement limiter les effets ou que l'on peut éliminer par des mesures d'ordre zootechnique et/ou thérapeutique (composants de l'environnement, certains parasites et bactéries). Le second comprend les agents étiologiques qui répondent mal ou pas du tout aux thérapeutiques (virus et certaines bactéries) et qui constituent donc les vrais problèmes de santé piscicole. Dans cette classification, la possibilité de traitement postule l'activité du produit sur le bioagresseur. En pratique, elle dépendra en plus de son coût et de l'accessibilité des poissons à l'application du produit.

Tableau 4

Exemples de virus responsables de maladies importantes en pisciculture

Taxonomie succincte	Espèce ou type d'élevage	Clinique
Herpèsviridés		
Virus du poisson-chat <i>Ictalurus punctatus</i>		Infection générale œdémato-hémorragique
Virus du saumon masou <i>Oncorhynchus masou</i>		Idem, avec formes néoplasiques terminales
Iridoviridés		
Lymphocystivirus	Nombreuses espèces	Hypertrophie fibroblastique des téguments
Virus de la nécrose épizootique infectieuse	Perche, truite	Infection générale œdémato-hémorragique
Virus du silure et du poisson-chat <i>I. melas</i>		Idem
Birnaviridés		
	Certains alevins de salmonidés	Infection générale (pancréatite et entérite) appelée nécrose pancréatique infectieuse
	Certaines espèces marines	Infection générale œdémato-hémorragique
Rhabdoviridés		
Septicémie hémorragique virale	Certaines espèces de salmonidés	Infection générale œdémato-hémorragique
Nécrose hématopoïétique infectieuse		
Virémie printanière (<i>photo 7</i>)	Carpe, carassin, silure	Infection générale œdémato-hémorragique (<i>photo 6</i>)

Some viruses causing conspicuous infections in fish culture

• Syndromes, pluri-infections

Les troubles pathologiques ne se présentent pas forcément avec une seule étiologie morbide qui les expliquerait. On se trouve dès lors devant un ensemble de symptômes et de lésions associés à diverses infections bactériennes ou fongiques et à des perturbations de la qualité de l'eau. On parle alors de syndrome, comme celui qui sévit actuellement sur diverses espèces piscicoles en Asie du Sud-Est sous l'appellation de « syndrome ulcéreux enzootique » (*photo 8*). Face à de telles situations, l'intervention demeure vaine tant que la ou les causes initiale(s) demeure(nt) inconnue(s).

Une autre situation courante est l'identification de plusieurs agents pathogènes caractérisés chez le même malade et dans un même cheptel : par exemple, PKX, *Ichthyophthirius* et *A. salmonicida* chez une truite, ou les virus NPI et SHV, ou encore *Flexibacter* et virus. D'où des évolutions cliniques imprévues, ou des échecs thérapeutiques qui résultent de plusieurs infections pouvant modifier une réactivité immunitaire à un vaccin par exemple, ou additionner leurs conséquences néfastes ou même, encore, les contrarier [10].

• Pérennité des maladies et survie des espèces piscicoles

Dans un conflit pathologique, l'hôte et le pathogène mettent chacun en jeu une stratégie propre à conserver leurs espèces respectives et qui repose, pour une bonne part, sur l'expression d'une variabilité qui est la caractéristique principale des êtres vivants. L'hôte développe des mécanismes immunitaires naturels ou acquis qui jugulent assez tôt le développement du pathogène, permettant ainsi la survie des meilleurs répondeurs. Le pathogène peut, en retour, se dissimuler chez l'hôte sous une forme inapparente d'où il sort (comme plusieurs virus et bactéries), au moment de la reproduction, libérant d'innombrables formes infectantes qui le propagent chez les jeunes sujets. Certains pathogènes (bactéries, champignons) se multiplient dans les débris organiques de l'environnement, ce qui les affranchit de la nécessité permanente d'un hôte. Face à des substances thérapeutiques, certains des pathogènes possèdent des mécanismes d'esquive (résistance) qui, s'il n'en est pas tenu compte dans l'usage des médicaments, conduisent à l'émergence d'infections incurables. Cette situation est géné-

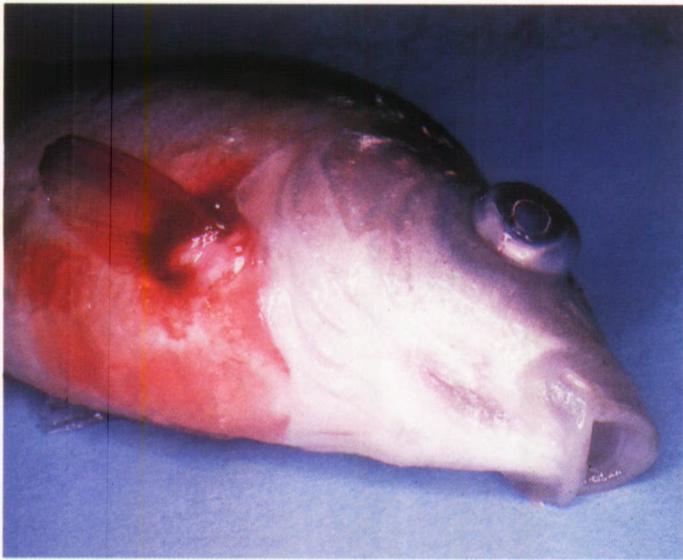


Photo 6. Carpe (*Cyprinus carpio*) atteinte de virémie printanière et présentant le tableau clinique des grandes infections virales œdémato-hémorragiques. (Cliché AM. Hattenberger-Baudouy).

Plate 6. Carp (*Cyprinus carpio*) affected by an acute form of spring viraemia. The clinical signs of haemorrhages are typical of systemic viral infections with tropism towards endothelial cells and lymphoid system.



Photo 7. Coupe ultra-fine du virus de la virémie printanière de la carpe en culture cellulaire, montrant la morphologie typique des rhabdovirus coupés longitudinalement : cylindre avec une extrémité sphérique et l'autre plane, comportant souvent une petite queue formée par l'enveloppe virale (flèche). Les coupes transversales des virus sont circulaires (X) (barre = 100 nm).

Plate 7. Ultra-thin section of spring viraemia virus in carp cell culture showing the typical bullet shape of the Rhabdoviridae. The short tail visible on some virions is due to a folding of the viral envelope (arrow). Cross-sectioned viruses are circular (X) (bar = 100 nm).

rale mais se fait sentir avec une acuité particulière dans la lutte antibactérienne.

Il est enfin une considération relative à la pérennité des maladies : un pathogène qui détruirait son espèce-hôte serait lui-même menacé de disparition. Cette considération va dans le sens des phénomènes autolimitants qui se manifestent. La connaissance approfondie des enchaînements physiopathologiques qui permettent l'évolution d'une maladie (pathogénie) et, spécialement, des mécanismes de défense de l'hôte et d'esquive du pathogène, devient de plus en plus indispensable à la mise en œuvre de nouveaux moyens d'intervention. Cela est vrai non seulement pour les maladies encore incurables, mais aussi pour les autres, car des mesures réglementaires risquent, dans l'avenir, de restreindre l'emploi des médicaments de manière considérable (voir *infra*).

Les méthodes générales de prévention et de lutte contre les maladies

La pluralité des causes morbides, leurs interactions et les réactions d'esquive des bioagresseurs font que l'intervention doit combiner des méthodes appliquées préventivement, et de manière adaptée, contre des étiologies connues.

La première condition à réaliser est de s'appuyer sur un diagnostic spécifique qui implique la mise en œuvre de techniques de terrain et de laboratoire et nécessite que des connaissances relatives aux agents étiologiques et à la réaction des poissons aient été pré-établies.

La zootechnie piscicole [4] comporte des méthodes de prévention des maladies basées sur les mesures d'hygiène et la génétique. Les premières englobent l'eau,

l'habitat, les manipulations. Elles consistent à maintenir l'animal dans un environnement assurant son bien-être, en évitant les sources de stress. La gestion de l'eau, particulièrement délicate en élevage intensif, implique d'apporter l'oxygène nécessaire aux performances du poisson (en général sa croissance) et d'éliminer les produits de l'excrétion azotée (nitrites, ammoniac) avant qu'ils atteignent des concentrations toxiques. Par la génétique, on vise à exploiter la variabilité de la sensibilité du poisson à certains agents pathogènes par la sélection, le croisement, ou par d'autres manipulations conduisant à l'obtention de populations naturellement plus résistantes à un risque donné.

La prophylaxie sanitaire, au sens vétérinaire du terme, représente un ensemble de mesures destinées à éviter la propagation d'agents de maladies contagieuses des cheptels contaminés vers les cheptels indemnes. Elle s'appuie sur le diagnostic, la



Photo 8. Poisson tête-de-serpent (*Ophicephalus striatus*) atteint du syndrome ulcéreux enzootique qui sévit dans le Sud-Est asiatique, en l'espèce la Thaïlande. (Cliché J. Tangtrongpiros)

Plate 8. Snakehead fish (*Ophicephalus striatus*) with severe lesions of enzootic ulcerative syndrome affecting fish in south east Asia.

désinfection, la limitation des transferts d'animaux et se pratique cas par cas ou, plus souvent, dans le cadre d'une réglementation nationale (police sanitaire) généralement harmonisée sur le plan international [11]. Il est très difficile de l'appliquer à la pisciculture, vu la nécessité des échanges commerciaux et la généralisation grandissante des agents pathogènes [12].

Les mesures médicales sont la thérapeutique et la vaccination. La thérapeutique détruit les agents pathogènes sur ou dans les poissons et constitue la méthode d'intervention la plus pratique et appréciée des pisciculteurs. Ses limites sont le coût, l'accessibilité des poissons, les résistances médicamenteuses et les réglementations restrictives. La vaccination est la stimulation d'une résistance immunitaire spécifique contre un agent pathogène. Il s'agit d'une méthode séduisante dont l'efficacité a fait ses preuves en médecine humaine et vétérinaire. En revanche, chez les poissons, la réalisation de vaccins acceptables en efficacité, prix, innocuité et mode d'administration n'existe que vis-à-vis de trois bactéries.

Les bases méthodologiques de l'intervention étant posées, la conduite des ichtyopathologistes prend deux directions complémentaires :

- diffuser au maximum les connaissances, en particulier en matière de diagnostic, de zootechnie et de thérapeutique. C'est le développement d'une filière enseignement pour avoir sur le terrain des praticiens de la pisciculture ;

- chercher des solutions aux maladies qui n'en connaissent pas encore. C'est la filière recherche.

L'ichtyopathologie à l'Inra : intégration des activités de recherche dans les stratégies de lutte préventive contre les maladies

Depuis 1989, les équipes d'ichtyopathologie (dix chercheurs et ingénieurs et six techniciens) font partie de l'Unité de

virologie et d'immunologie moléculaires du Département de pathologie animale, Direction scientifique des productions animales, située à Jouy-en-Josas dans le département des Yvelines.

Transfert des connaissances

Discipline encore jeune vers le milieu des années 70, l'ichtyopathologie, stimulée par l'intensification et la diversification des élevages aquacoles, a connu une rapide progression. Les laboratoires spécialisés qui, initialement, poursuivaient parallèlement des activités de recherche et de service, ont dû s'organiser pour assurer la formation de compétences distribuées sur l'ensemble des territoires. Sous forme de cours, de sessions de formation intensive à l'adresse du personnel de laboratoire et de terrain, de publications techniques [2], les efforts consentis ont porté leurs fruits en quelques années. L'Inra s'est également investi dans des actions internationales, soit en participant à des enseignements à l'étranger (Asie, Espagne), soit en s'associant à des sessions thématiques organisées sous l'égide de l'Office international des épizooties sur la vaccination [13] et la thérapeutique [14].

Des enseignements spécialisés d'aquaculture se sont mis en place dans les universités et les écoles agronomiques et vétérinaires. Les laboratoires de l'Inra sont sollicités pour participer aux cours et accueillir les étudiants soucieux d'accomplir des stages ou de préparer des thèses.

Étude des agents pathogènes

• Bactéries

L'étude des agents pathogènes est une étape incontournable des activités de recherche en ichtyopathologie. Le premier cas est illustré par *A. salmonicida*, l'agent de la furunculose. Au terme de longues et infructueuses tentatives pour explorer les possibilités d'immunisation, la bactérie a fait l'objet d'analyses approfondies, conduites principalement au Royaume-Uni, qui, en précisant ses propriétés, ont fait progresser la compréhension de son pouvoir pathogène. Dans le

même temps, nous tentions de tirer leçon des particularités culturelles et physiologiques de cet agent pour améliorer et standardiser la maladie expérimentale [15] et pour identifier les difficultés d'interprétation des résultats [16]. Tous ces efforts ont modifié la stratégie de mise au point de vaccins.

Les apports de la taxonomie ont été essentiels pour la bactériologie des eaux, encore mal connue jusqu'à il y a peu. Le flou qui régnait dans l'identification des cytophagales, groupe bactérien assez caractéristique des poissons du point de vue vétérinaire, nous a conduit à en aborder l'étude sous cet angle [17]. Trois espèces pathogènes ont été reconnues en Europe occidentale, mais notre travail a également entraîné la révision des affinités prêtées à ce groupe qui, initialement rapproché des myxobactéries, s'avère en fait étroitement apparenté aux *Flavobacterium*.

Si la taxonomie moléculaire permet de préciser objectivement les relations phylogéniques des organismes, cela ne va pas sans poser des dilemmes en relation avec la pratique. Car les critères classiques d'identification sont souvent infirmés par les résultats des approches génétiques, lesquelles en revanche ne proposent pas de caractères phénotypiques commodes pour caractériser les espèces nouvellement définies. La conduite du diagnostic dépend alors de techniques toujours plus spécifiques et élaborées, plus coûteuses aussi, difficiles à décentraliser, ce qui ne manque pas de créer quelque perplexité au niveau du terrain. C'est un enjeu important des équipes de recherche que d'élaborer des moyens de diagnostic nouveaux, à la fois fiables et économiquement acceptables.

• Parasites

La PKD se manifeste en saison chaude dans les élevages de salmonidés dans lesquels elle aggrave l'état de santé des cheptels, déjà affaiblis par la baisse du taux d'oxygène de l'eau et par les bactéries opportunistes. Nous cherchons à déterminer quels sont la nature du parasite (probablement une myxosporidie), son mode de transmission et la réaction de l'hôte [18].

• Virus

Grâce aux équipes de Leong (États-Unis) et Dobos (Canada), les connaissances en biologie moléculaire des virus de la NHI et de la NPI, en rapport avec leurs pro-

priétés antigéniques, ont bien progressé, avec pour objectif rapproché la vaccination. Des résultats expérimentaux de protection antivirale ont été publiés après utilisation de produits immunogènes recombinants synthétisés dans le colibacille *Escherichia coli* [19]. Des orientations similaires ont été suivies à l'Inra avec le virus de la SHV. Les connaissances de base acquises par le clonage et le séquençage des gènes viraux [20, 21] ont ouvert la voie à la mise en œuvre de plusieurs programmes : polynucléotides et protéines anti-viraux, bases moléculaires des pouvoirs pathogène et immunogène du virus, production de protéines recombinantes à usage de vaccins, ce dernier programme étant le fruit d'une collaboration avec une société belge de génie génétique, Eurogentec.

Mécanismes de défense mis en jeu dans les infections

Il existe une nette similitude dans les lignes de défense opposées à l'infection chez les animaux homéothermes et les poissons, mais chez ces derniers, les mécanismes sont plus frustes, et leur efficacité s'appréhende davantage en termes statistiques qu'à l'échelle individuelle. Les téguments, recouverts de mucus, constituent une barrière mécanique doublée par l'action de molécules actives (lysozyme, précipitines, protéine C-réactive, agglutinines, anticorps). La peau elle-même contient des leucocytes, tandis que les cellules-piliers des branchies sont douées de phagocytose. Le milieu intérieur, les tissus et le sérum sont également riches en molécules actives constitutives (lysozyme, précipitines, facteurs neutralisant les virus ou les toxines, complément, protéine C-réactive) ou induites (interféron, anticorps).

Dans le cas des virus, l'infection se traduit par l'apparition d'interféron [10]. Ce dernier, capable de protéger un animal indemne qui l'a reçu par injection, ne suffit généralement pas à enrayer la multiplication virale responsable de sa synthèse au cours de l'infection naturelle. Ce paradoxe procède des événements qui vont du premier contact entre le virus et l'organisme à l'invasion des organes-cibles et à la mort. La nature des toutes premières cellules infectées et le rôle des leucocytes font actuellement l'objet de recherches soutenues.

Contre les bactérioses, les fonctions les plus efficaces dans l'éradication non spécifique des bactéries sont probablement l'effet bactéricide du sérum, lié à l'activation du complément, et la phagocytose. Certaines bactéries ont cependant mis en place des stratégies de défense capables de mettre ces effecteurs en défaut. Dans le sérum, circulent des anticorps naturels dont le rôle exact est difficile à apprécier, bien que des expériences récentes aient attesté leur efficacité fonctionnelle, au moins *in vitro* [22].

Enfin, il est usuel de considérer les transferrines sanguines ou tissulaires comme des moyens efficaces de séquestration du fer indispensable au développement microbien.

Une réponse immunitaire spécifique est généralement observée après infection virale ou bactérienne. On la met à profit pour détecter les porteurs et pour vacciner les animaux. Cependant, le répertoire des antigènes reconnus par les poissons est loin d'être aussi étendu que chez les mammifères. Leur réponse secondaire est moins constante et, surtout, moins marquée. Aussi, l'existence de la réaction immunitaire n'est-elle pas toujours synonyme de protection, comme le montre la furunculose, dont l'agent semble en outre capable de se soustraire à l'action du système immunitaire.

Vaccination

Bien que depuis 1940, des essais de vaccination aient été pratiqués pour protéger les principales espèces d'élevage contre la plupart des virus et bactéries et contre quelques parasites, on ne dispose actuellement sur le marché que de trois vaccins vraiment opérationnels, utilisés surtout chez les salmonidés, contre les vibrioses et la yersiniose. Les trois sont des préparations bactériennes inactivées par des antiseptiques et qui sont efficaces par simple trempage des poissons de quelques secondes à quelques minutes dès qu'ils dépassent 1 g. Sauf sur le turbot, les essais de vaccination par voie orale ont toujours donné des résultats décevants, alors que si le vaccin est injecté, l'efficacité est bien supérieure et s'étend à une large gamme de bactéries et de virus [13, 23].

La vaccination a représenté une part importante des activités du laboratoire de pathologie de l'Inra depuis les années 70, avec pour principaux modèles

d'étude la bactériose, alors la plus préoccupante, la furunculose due à *A. salmonicida* et la virose majeure, la SHV [24]. À cela se sont ajoutés des essais concernant la NPI [25].

Il suffit d'inactiver ces virus et de les injecter aux truites pour les doter d'une bonne protection mais, en revanche, les vaccins ainsi obtenus sont inefficaces quand ils sont administrés par balnéation. La vaccination par des protéines virales purifiées et, surtout, obtenues par génie génétique, a suscité bien des espoirs, entretenus par la publication de résultats de vaccinations par bain réussies par une équipe américaine à l'aide d'une protéine externe du virus de la NHI, synthétisée en *E. coli*, et aussi avec des protéines correspondant à l'expression, toujours en *E. coli*, d'un des segments génomiques du virus de la NPI.

Une approche identique a été entreprise pour la SHV en collaboration avec le laboratoire Eurogentec.

Le gène de la glycoprotéine externe du virus a donc été exprimé dans *E. coli*, puis dans la levure *Saccharomyces cerevisiae* et, enfin, dans un système baculovirus-cellules d'insecte. Ce n'est que dans ce dernier cas qu'une immunité incomplète a pu être établie, et encore par injection [26].

Le bilan du génie génétique est donc encore très mince et, pour la SHV, la seule solution disponible dans l'immédiat reste le vaccin « vivant ». Des virus de la SHV atténués ont été obtenus au Danemark et au laboratoire de pathologie de l'Inra [24]. Le virus est atténué par passages successifs en cellules hétérologues (carpe), assortis, dans certains cas, de la sélection de mutants chauds par une augmentation progressive de la température de culture jusqu'à 25 °C. On dispose dans ce cas d'un marqueur commode pour distinguer le vaccin des souches sauvages. Un double inconvénient, essentiellement psychologique, en limite la mise en pratique : une mortalité résiduelle lors de la vaccination (mais qu'est-ce que 10 % de pertes à la vaccination sur des alevins de 1 g comparés à 70 % sur des truites de 100 g ?) et une crainte de réversion au type pathogène, qui apparaît bien peu justifiée compte tenu de l'extension géographique de ce dernier.

Génétique

La recherche d'une variabilité intraspécifique de la résistance à différentes maladies a débuté dès les années 20. Des

hérédités pouvant dépasser 0,3 ont été calculées, ouvrant des perspectives de sélection [27]. Malgré nombre de résultats encourageants, on ne dispose que de peu d'éléments concernant la fixation de caractères de résistance à des maladies données. Parallèlement, on s'est aussi intéressé aux mécanismes pouvant à la fois rendre compte de la résistance et servir d'éventuels critères de sélection permettant de s'affranchir de l'épreuve par l'agent pathogène. Enfin, les possibilités d'hybridation offertes par la triploïdisation ont entraîné un regain d'intérêt pour les études interspécifiques.

Suivant la recommandation de la FAO, divers instituts, dont l'Inra, ont abordé la résistance aux maladies sous l'angle de la génétique classique et, plus récemment, moléculaire.

Dans le cas de la SHV comme de la NPI, le travail de sélection entrepris en 1984 a conduit à des géniteurs des deux sexes capables de conférer à leurs produits une résistance quasi complète, avec une disjonction totale de la résistance à l'un ou l'autre virus. La sensibilité de plusieurs espèces de salmonidés a été évaluée, et des hybrides résistants à la SHV ont été obtenus en croisant des mâles de saumon coho ou d'omble chevalier et de fontaine avec la truite arc-en-ciel [28].

La disposition d'animaux résistants, truites ou hybrides, a permis d'aborder les mécanismes de résistance à la SHV. Les animaux sensibles reproduisent activement le virus et la virémie s'accompagne d'une forte production d'interféron qui n'empêche pas une évolution fatale. En revanche, chez les animaux résistants, la multiplication virale comme la production d'interféron restent insignifiantes. Ces caractéristiques se retrouvent dans des organes superficiels explantés, en particulier les nageoires, et pourraient constituer un critère indirect de sélection.

Utilisant les derniers acquis de la biologie moléculaire, on vise actuellement à transférer à des cellules de poisson (puis, à très long terme, au poisson lui-même) les gènes de deux protéines (N et M₂) du virus de la SHV dont la surexpression dans une cellule doit rendre celle-ci réfractaire au virus, en empêchant respectivement la transcription et la réplication de son ARN. Une approche parallèle repose sur l'incorporation dans le génome cellulaire d'un fragment d'ADN codant pour un ARN anti-sens du message viral et inhibant ainsi la traduction de celui-ci.

Comme les viroses, la furunculose a fait l'objet d'une coopération entre les équipes de pathologie et de génétique des poissons de l'Inra. Des demi-fratries de truites arc-en-ciel ont été étudiées sur trois générations, permettant d'attester la forte hérédité (de l'ordre de 0,3) du caractère de résistance à la maladie. La recherche de marqueurs pour cette résistance a conduit à privilégier pour l'instant le pouvoir bactéricide du sérum. Le complément est mis en jeu mais ce n'est pas nécessairement à son niveau que réside la différence entre poissons résistants et sensibles, car de nombreux facteurs sont susceptibles de moduler ou de contrôler l'activation du système. Il est à noter que des travaux du même genre sont menés sur le saumon atlantique en Norvège et au Canada, illustrant l'importance accordée aux approches génétiques, concurrentement à l'exploration qui se poursuit pour aboutir à la réalisation d'un vaccin efficace.

Conclusion

Le tour d'horizon de l'ichtyopathologie que nous venons d'effectuer conduit à plusieurs constatations.

Tout d'abord, à toute parade mise au point contre une maladie se dessinent des esquives de la part du pathogène et à tout nouveau système d'élevage correspondent de nouvelles pathologies. Il faut donc, en priorité, dans tout pays désireux d'accompagner ou de développer une aquaculture, des moyens diagnostiques de terrain et de laboratoire fondés sur l'enseignement, comme en médecine vétérinaire des animaux aériens, avec mise en pratique des mesures zootechniques et médicales et transfert des connaissances vers les éleveurs.

Parallèlement, la recherche doit trouver des solutions nouvelles, parfois à très long terme, aux problèmes pathologiques. En la matière, il ne faut jamais perdre le contact avec l'ichtyopathologie, ce qui n'est pas forcément facile, car le travail scientifique est mû par une dynamique spécifique et requiert la mise en œuvre de moyens de laboratoire coûteux et fort éloignés de la pisciculture.

L'investissement en recherche qui paraît le plus nécessaire à long terme s'oriente vers les aspects pathogéniques des maladies privilégiant, quand faire se peut, l'étude des mécanismes de résistance naturelle s'appliquant à plusieurs maladies. La compréhens-

sion des bases de certaines résistances pourrait alors être exploitée comme critère de sélection ou par le transfert de gènes intéressants qui a d'ailleurs débuté sur des cellules de poissons [29].

Une retombée des acquis pathogéniques sur les structures immunogènes des agents pathogènes serait de les faire s'exprimer dans des vecteurs autoréplicatifs viraux et de disposer ainsi de vaccins contre diverses maladies faciles à administrer. On aborde là un domaine qui sort du cadre strict de l'ichtyopathologie et nécessite la collaboration d'équipes de génie génétique.

Un dernier domaine de recherche qui pourrait se développer à partir des travaux pathogéniques et qui conviendrait bien à la lutte contre certains agents pathogènes (vers monogéniens, crustacés parasites) est celui de la lutte biologique qui a déjà fait ses preuves contre certaines cibles bien choisies parmi des maladies des plantes ■

Remerciements

Nous remercions Nicole Deschamps pour la qualité de son travail de préparation de ce manuscrit.

Résumé

La lutte contre les maladies des poissons d'élevage repose sur des techniques de diagnostic précoce, des mesures zootechniques (hygiène assurant le « bien-être » animal et évitant le stress) et génétiques (exploitant la variabilité de la sensibilité aux maladies), des mesures de police sanitaire (évitant les transferts de bioagresseurs contagieux) et, enfin, des mesures médicales (thérapeutique et vaccination). Les recherches menées à l'Inra portent sur l'étude d'agents pathogènes bien établis ou nouveaux qui sont des virus (septicémie hémorragique virale ou SHV), des bactéries (groupe des cytophages, *Aeromonas salmonicida*), des parasites (agent de la *proliferative kidney disease*). L'effort principal porte sur la pathologie virale avec le virus de la SHV pour modèle dans lequel virologie classique, biologie moléculaire et expérimentation *in vivo* se combinent dans des travaux de pathogénie et des méthodes d'intervention anti-virales fondées sur la vaccination, la génétique de la résistance du poisson et, en arrière-plan, des visées d'immunisation génétique de la cellule et de l'animal.

Références

1. de Kinkelin P, Michel C, Ghittino P. *Précis de pathologie des poissons*. Paris : Inra-OIE, 1985 ; 348 p.
2. Roberts RJ, éd. *Fish pathology*. London : Baillière-Tindall, 1989 ; 466 p.
3. de Kinkelin P, Hattenberger AM. Les dominantes pathologiques chez la carpe et les cyprinides d'élevage. In : Billard R, Marcel J, eds. *Aquaculture of Cyprinids*. Paris : Inra, 1986 ; 502 p.
4. Barnabé G, éd. *Aquaculture*. Paris : Technique et Documentation (Lavoisier), 1991 ; 1099 p.
5. Needham T, Wooten R. Parasitologie des téléostéens. In : Robert RJ, éd. *Pathologie du poisson*. Paris : Maloine, 1978 ; 145-82.
6. Neish GA, Hughes GL. Fungal diseases of fishes. In : Snieszko SF, Axelrod HR, eds. *Diseases of fishes*, vol. 6. TFH publications New Jersey, 1980 ; 159 p.
7. Austin B, Austin DA. *Bacterial fish pathogens : diseases in farmed and wild fish*. Chichester : Ellis Horwood Ltd, 1988 ; 364 p.
8. Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, Brown F. eds *Classification and nomenclature of viruses*. Berlin : Springer Verlag, 1991 ; 450 p.
9. Wolf K. *Fish viruses and viral diseases*. Ithaca, New York : Cornell University Press, 1988 ; 476 p.
10. de Kinkelin P, Dorson M, Renault T. Interferon and viral interference in viroses of salmonid fish. In : Kimura T, ed. *Salmonid diseases*. Hokkaido : University Press, 1992 ; 241-9.
11. Office International des épizooties. *Code zoosanitaire international*. Paris : OIE, 1986 ; 529 p.
12. de Kinkelin P, Hedrick RP. International veterinary guidelines for the transport of live fish and fish eggs. *Ann Rev Fish Diseases* 1991 ; 1 : 27-40.
13. de Kinkelin P, Michel C, eds. *Symposium sur la vaccination des poissons*. Paris : OIE, 1984 ; 274 p.
14. Michel C, Alderman DJ, eds *Chemotherapy in aquaculture : from theory to reality*. Paris : OIE, 1992 ; 567 p.
15. Michel C, A standardized model of experimental furunculosis in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Can J Fish Aquat Sci* 1980 ; 37 : 746-50.
16. Michel C, Tixier G, Mevel M. Evaluation de l'activité protectrice et de l'intérêt économique des vaccins destinés aux poissons. In : de Kinkelin P, Michel C, eds. *Symposium sur la vaccination des poissons*. Paris : OIE, 1984 ; 83-107.
17. Bernardet JF, Grimont PAD. Deoxyribonucleic acid relatedness and phenotypic characterization of *Flexibacter columnaris* sp. nov., nom. rev., *Flexibacter psychrophilus* sp. nov., nom. rev., and *Flexibacter maritimus*. *Int J Syst Bacteriol* 1989 ; 39 : 346-54.
18. Hedrick RP, MacConnell E, de Kinkelin P. Proliferative kidney disease of salmonid fish. *Annual Rev of Fish Diseases* 1993 ; 3 : 277-90.
19. Leong JA, Munn CB. Potential uses of recombinant DNA in the development of fish vaccines. *Bull Eur Ass Fish Pathol* 1991 ; 11 : 30-40.
20. Bernard J, Lecocq-Xhonneux F, Rossius M, Thiry M, de Kinkelin P. Cloning and sequencing the messenger RNA of the N gene of viral haemorrhagic septicaemia virus. *J Gen Virol* 1990 ; 71 : 1669-74.
21. Thiry M, Lecocq-Xhonneux F, Dheur I, Renard A, de Kinkelin P. Sequence of cDNA carrying the glycoprotein gene and part of the matrix protein M2 gene, of viral haemorrhagic septicaemia virus, a fish rhabdovirus. *Biochem Biophys Acta* 1991 ; 1090 : 345-7.
22. Michel C, Gonzalez R, Avrameas S. Opsonizing properties of natural antibodies of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *J Fish Biol* 1990 ; 37 : 617-22.
23. Ellis AE, ed. *Fish vaccination*. London : Academic Press, 1988 ; 255 p.
24. de Kinkelin P. Vaccination against viral haemorrhagic septicaemia. In : Ellis AE, ed. *Fish vaccination*. London : Academic Press, 1988 ; 172-92.
25. Dorson M. Vaccination against infectious pancreatic necrosis virus. In : Ellis AE, ed. *Fish vaccination*. London : Academic Press, 1988 ; 162-71.
26. Lecocq-Xhonneux F, Thiry M, Dheur I, Rossius M, Vanderheijden N, de Kinkelin P. A recombinant VHSV glycoprotein expressed in insect cells induces protective immunity in rainbow trout. *J Gen Virol* 1994 (sous presse).
27. Chevassus B, Dorson M. Genetics of resistance to disease in fishes. *Aquaculture* 1990 ; 85 : 83-107.
28. Dorson M, Chevassus B, Torhy C. Comparative susceptibility of three species of char and of rainbow trout X char triploid hybrids to several pathogenic viruses. *Dis Aquat Org* 1991 ; 11 : 217-24.
29. Béarzotti M, Perrot E, Michard-Vanéé C, et al. Gene expression following transfection of fish cells. *J of Biotechnol* 1992 ; 26 : 315-25.