

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET  
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES  
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE**

**PROJET DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR VETERINAIRE**

**SOUS LE THEME  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES AVORTEMENTS  
CHEZ LES OVINS**

**PRESENTE PAR :**

**Mr. ADJALI ZINE EL ABIDINE**

**Mr. ARAB SAID YACINE**

**ENCADRE PAR :**

**Dr. AYAD MOHAMED AMINE**



## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	10
CHAPITRE 1 : LES AVOTEMENTS D'ORIGINE INFECTIEUSES .....	13
1-LES CAUSES BACTERIENNES.....	14
1.1. LA BRUCELLOSE.....	14
1.1.1. DEFINITION.....	14
1.1.2. HISTORIQUE.....	14
1.1.3. IMPORTANCE ÉCONOMIQUE.....	15
1.1.4.ÉPIDÉMIOLOGÉE.....	15
1.1.4.1. Espèces affectées.....	15
1.1.4.2. Sensibilité.....	15
1.1.5. AGENT PATHOGÈNE.....	16
1.1.5.1. Morphologie et pouvoir antigénique.....	16
1.1. 5.2. Culture.....	17
1.1. 5.3. Sources.....	17
1.1.5.4. Transmission.....	18
1.1. 5.4.1. La contamination directe .....	18
1.1.5.4.2. La contamination indirecte.....	18
1.1.5.4.3. La transmission verticale.....	18
- Facteurs favorisants	
-Diffusion de la maladie	
1.1.6. PATHOGÉNIE.....	20
1.1.7. SYMPTÔMES.....	21
1.1.8. LÉSIONS.....	22
1.1.8.1. Lésions macroscopiques.....	22
1.1.8.2. Lésions microscopiques.....	22
1.1.9. RÉPONSE IMMUNITAIRE.....	22

1.1.10. DIAGNOSTIC.....	23
1.1.10.1. Diagnostic clinique et épidémiologique.....	23
1.1.10.2. Diagnostic différentiel .....	23
1.1.10.3. Diagnostic de laboratoire.....	23
Mise en évidence	
Agent pathogène	
La mise au point de techniques issues de la biologie moléculaire	
Diagnostic immunologique	
1.1.10.4. Recherche des anticorps.....	25
1.1.11. PROPHYLAXIE.....	26
1.1.11.1. Prophylaxie sanitaire.....	26
1.1.11.2. Prophylaxie médicale.....	27
Stratégies de vaccination	
La maladie chez l'homme	
1.2. LA CHLAMYDIOSE.....	28
1.2.1. Etiologie.....	28
1.2.2. Epidémiologie.....	29
1.2.3 .Pathogénie .....	31
1.2.4 Signes cliniques.....	33
1.2.5. Diagnostic .....	34
1.2.6. Traitement .....	36
1.2.7. Prophylaxie médicale.....	36
1.3. LA FIÈVRE Q.....	37
1.3.1. Etiologie.....	37
1.3.2. Epidémiologie.....	39
1.3.3. Pathogénie - signes cliniques.....	40
1.3.4. Diagnostic .....	42
1.3.5. Traitement .....	43
1.3.6. Prophylaxie sanitaire.....	44

1.3.7. Vaccination.....	44
1.4. LA SALMONELLOSE.....	45
1.4.1. Etiologie.....	46
1.4.2. Epidémiologie.....	46
1.4.3. Pathogénie.....	47
1.4.4. Signes cliniques.....	48
1.4.5. Diagnostic.....	49
1.4.5.1. Diagnostic direct individuel.....	49
1.4.5.2. Diagnostic indirect sur le troupeau.....	50
1.4.6. Traitement.....	50
1.4.7. Prophylaxie sanitaire.....	50
1.4.8. Prophylaxie médicale.....	51
1.5. LA LISTERIOSE.....	51
1.5.1. Etiologie.....	51
1.5.2. Epidémiologie.....	52
1.5.3. Pathogénie.....	53
1.5.4. Signes cliniques.....	53
1.5.5. Diagnostic.....	54
1.5.6. Traitement.....	55
1.5.7. Prophylaxie sanitaire.....	55
1.5.8. Prophylaxie médicale – métaphysaire.....	56
1.6. LA CAMPYLOBACTERIOSE.....	56
1.6.1. Etiologie.....	56
1.6.2. Epidémiologie.....	57
1.6.3. Pathogénie.....	58
1.6.4. Signes cliniques.....	58
1.6.5. Diagnostic.....	59
1.6.6. Traitement, prévention.....	60

2. LES CAUSES VIRALES.....	60
2.1. CLAVELÉE .....	60
2.1.1. DEFINITION.....	61
2.1.2. HISTORIQUE.....	61
2.1.3. VACCIN.....	62
2.1.4. CONTAMINATION.....	63
2.1.5. ÉPIDÉMIOLOGÉE.....	63
2.1.6. SYMPTÔMES.....	63
2.1.6.1. Forme classique vésiculeuse.....	64
- Phase d'invasion	
- Phase d'éruption	
- Phase de sécrétion	
- Phase de dessiccation	
2.1.6.2. Forme classique nodulaire.....	64
2.1.6.3. Formes compliquées.....	65
2.1.7. LÉSIONS.....	65
2.1.8. DIAGNOSTIN.....	65
2.1.9. TRAITEMENT.....	66
-Vaccination et immunité	
2.2. LA FIEVRE CATARRALE OVINE (BLUE TONGUE).....	67
2.2.1. HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	67
2.2.2. ÉTIOLIE.....	68
2.2.2.1. Agent pathogène .....	68
2.2.2.1.1. Structure virale .....	68
2.2.2.1.2. Modes de transmission.....	68
2.2.3. PATHOGENIE.....	69
2.2.3.1. Tropisme cellulaire, dissémination et réservoirs.....	69
2.2.4. SIGNES CLINIQUES.....	69
2.2.5. LÉSIONS.....	70

2.2.6. EFFETS DE L'INFECTION SUR LA REPRODUCTION.....	71
2.2.7. SYMPTOMES.....	71
2.2.8. DIAGNOSTIC.....	72
2.2.8.1. EPIDEMIO-CLINIQUE.....	72
2.2.8.2. EXPERIMENTAL.....	72
2.2.8.3. VIROLOGIE.....	72
2.2.8.4. SEROLOGIE.....	72
2.2.9. PROPHYLAXIE.....	72
2.2.9.1. Sanitaire.....	72
2.2.9.1. Médicale.....	72
-CHAPITRE 2.....	74
LES AVORTEMENTS D'ORIGINE NON INFECTIEUSES	
1-LES CAUSES PARASITAIRES.....	75
1.1. LA TOXOPLASMOSE.....	75
1.1.1. ETIOLOGIE /EPIDEMIOLOGIE.....	75
1.1.2. PATHOGENIE.....	76
1.1.3. SIGNES CLINIQUES.....	77
1.1.4. DIAGNOSTIC.....	78
1.1.5. TRAITEMENT.....	80
1.1.6. PROPHYLAXIE.....	80
1.1.6.1. Sanitaire.....	80
1.1.6.2. Vaccination.....	80
1.2. LA NEOSPOROSE.....	81
1.2.1. PRESENTATION GENERALE.....	81
1.2.2. EPIDEMIOLOGIE.....	82
1.2.3. PATHOGENIE.....	82
1.2.4. SIGNES CLINIQUES.....	83
1.2.5. DIAGNOSTIC.....	83
1.2.6. TRAITEMENT/PROPHYLAXIE.....	84

1.3. LE PARASITISME SANGUIN.....	85
1.3.1.ÉPERYHROZOOSE OVINE.....	85
1.3.1.1. EPIDEMIOLOGIE.....	85
1.3.1.2. PATHOGENIE.....	86
1.3.1.3. SIGNES CLINIQUES.....	86
1.3.1.4. DIAGNOSTIC.....	87
1.3.1.5. TRAITEMENT.....	87
1.3.1.6. PROPHYLAXIE.....	87
1.3.2. ANAPLASMOSE OVINE.....	88
1.3.2.1. EPIDEMIOLOGIE.....	88
1.3.2.3. PATHOGENIE –SIGNES CLINIQUES.....	88
1.3.2.3. DIAGNOSTIC.....	88
1.3.2.4. TRAITEMENT-PROPHYLAXIE.....	89
1.3.3. EHRLICHIOSE A ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM.....	89
1.3.3.1. EPIDEMIOLOGIE.....	89
1.3.3.2. PATHOGENIE-SIGNES CLINIQUES.....	89
1.3.3.3. DIAGNOSTIC-TRAITEMENT-PROPHYLAXIE.....	90
2. LES CAUSES ALIMENTAIRES .....	90
2.1. DESEQUILIBRE ALIMENTAIRE.....	90
2.1.1. APPORTS ENERGETIQUES.....	90
2.1.2. DEFFICIT ENERGETIQUE.....	91
-Effet sur la brebis	
-Effet sur le fœtus	
2.1. 3. EXCES D’ENERGIE.....	92
-Effet sur la brebis	
-Effet sur le fœtus	
2.2. NUTRITION AZOTEE.....	93
2.2.1. CARENCE D’APPORT AZOTEE.....	93
2.2.2. EXCES D’APPORT AZOTEE.....	94

2.2.3. IMPORTANCE DE L'EAU.....	94
2.3.CARENCE EN IODE.....	95
2.3.1. EPIDEMIOLOGIE-CIRCONSTANCE D'APPARITION.....	95
2.3.2. PATHOGENIE.....	96
2.3.3. SIGNES CLINIQUES.....	96
2.3.4. DIAGNOSTIC.....	97
2.3.5. TRAITEMNT-CONTROLE.....	97
2.4. INTOXICATION AU COUMESTROL.....	98
2.4.1. PRESENTATION GENERALE-ECOLOGIE.....	98
2.4.2. EPIDEMIOLOGIE.....	99
2.4.3. PATHOGENIE.....	100
2.4.4. SIGNES CLINIQUES.....	100
2.4.5. DIAGNOSTIC.....	101
2.4.6. TRAITEMENT-PREVENTION.....	101
CONCLUSION.....	
BIBLIOGRAPHIE	
RESUME	

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Depuis des siècles, l'élevage ovin fut pratiqué de part et d'autre à travers le monde et spécialement dans les pays arabes, sans doute pour sa facilité, sa capacité d'adaptation et sa production variée ; il en est de même en Algérie, où cet élevage prédomine et représente 80% de l'effectif global avec plus de 19 millions de têtes ovines dont 10 millions de brebis (Statistiques du Ministère de l'Agriculture, 2001).

Actuellement, avec les pratiques d'intensification appliquées dans l'agriculture au nord du pays, cet élevage ne bénéficie plus des espaces énormes nécessaires à son épanouissement ; en parallèle, la steppe qui procurait aux ovins parcours et sécurité alimentaire, subit de jour en jour une désertification intense, suite à l'utilisation abusive et non contrôlée de ses terres, ainsi que les conditions climatiques qui y sévissent et qui deviennent de plus en plus rudes.

En plus, la majorité de nos élevages sont de type traditionnel et ne bénéficient que rarement de moyens, et spécialement en matière de maîtrise de la reproduction. Pour Toutes ces raisons, et aussi à cause de l'augmentation de la population algérienne, le pays n'arrive plus à subvenir à ses besoins en matière de protéines d'origine animale. Pour compenser ce déficit, l'Algérie fait recours chaque année à des importations de viandes fraîches ou congelées, de moindre qualité.

Parmi les contraintes majeures que rencontrent nos éleveurs, on retrouve les pertes sèches qu'engendrent les avortements; en effet, après une longue saison d'attente et des dépenses énormes engagées dans l'alimentation et le suivi des brebis gestantes, l'éleveur s'attend à récupérer son investissement et à faire du bénéfice, et non la perte de cette nouvelle portée pour une raison ou une autre.

## DEFINITION

La définition de l'avortement est plus complexe qu'il n'y paraît. Ainsi, de plus en plus fréquemment la littérature de langue anglaise fait appel à la notion de pregnancy loushes (pertes de gestation), qui regroupe les mortalités embryonnaires, les avortements cliniquement constatés par l'éleveur ou le vétérinaire, les retours en chaleurs après que la gestation a été objectivée.

La définition de l'avortement constitue un préalable indispensable à sa quantification à l'échelle d'une population animale.

Définition courante : expulsion prématurée d'un fœtus mort ou non viable.

Définition légale : d'après le décret du 24 décembre 1965, on considère comme avortement dans l'espèce ovine l'expulsion du fœtus ou de l'agneau mort-né ou succombant dans les 48 heures qui suivent la naissance.

Définition pratique : interruption de la gestation entre la fin de la période embryonnaire (fécondation - 34<sup>cmc</sup> jour de gestation environ) et le 130<sup>cmc</sup> jour de gestation, suivie ou non de l'expulsion d'un produit non viable. Après le 130<sup>cmc</sup> jour de gestation, l'agnelage est qualifié de prématuré.

Chez la brebis, tout comme chez la chèvre, un taux d'avortement inférieur à 5% est considéré comme normal.

Il convient de distinguer l'avortement clinique (mise en évidence de l'avorton et/ou des enveloppes fœtales) de l'avortement non réellement constaté (avortement supposé). Ce diagnostic d'avortement « supposé » nécessite qu'un constat de gestation antérieur positif ait été réalisé. La perspective d'avortement provient alors d'un retour en chaleurs, d'un nouveau constat, par exemple une échographie négative ou par observation d'un retard d'involution utérine.

Même si l'avortement n'est pas le syndrome le plus important en élevage ovin, son importance est liée à trois points en particulier :

Santé publique:

Une part importante des avortements est due à des agents infectieux zoonotiques, et certaines de ces zoonoses sont graves d'un point de vue médical (brucellose, fièvre Q, chlamydiose...)

Santé animale et impact économique: Cet impact est important à la fois en élevage allaitant (les avortements peuvent représenter une part importante des pertes d'agneaux avant sevrage) et en élevage laitier ; l'obtention d'un agneau sain et viable conditionne en effet la lactation qui suit la mise bas.

Le diagnostic des causes d'avortement repose le plus souvent sur des techniques de laboratoire. Il est classiquement admis qu'un diagnostic d'avortement n'est établi que dans 10 à 40% des cas. La première raison est imputable à la diversité des causes d'avortements. Les agents responsables d'avortements sont en effet de nature biologique tels les bactéries, les virus, les parasites ou les champignons et les levures ou non biologique comme les facteurs nutritionnels, chimiques,

physiques, génétiques ou iatrogènes. Par ailleurs, les tableaux cliniques induits sont très peu spécifiques. Enfin, il convient de noter que l'identification d'un germe dans un fœtus ne permet pas de conclure de manière absolue à son rôle étiologique.

Paradoxalement, la part estimée des avortements non infectieux varie de 2 à 5% en fonction des études. Parmi eux, l'origine alimentaire n'est qu'une cause possible, à côté des malformations, des accidents... Cependant, de nombreux avortements à cause infectieuse non déterminée pourraient être d'origine non infectieuse, et en particulier alimentaire. Nous avons étudié trois élevages de brebis laitières situés dans le bassin de Roquefort, avec des avortements sur plusieurs campagnes successives. Après avoir pris en compte les analyses déjà effectuées les années précédentes, nous avons mis en place un protocole d'investigation destiné à orienter le diagnostic.

Dans une première partie,

Nous allons faire un petit rappel sur la physiologie de reproduction chez la brebis.

Dans une seconde partie,

On énumérera les causes abortives que ce soit bactériens ou parasitaire, virale, ainsi que d'autres causes de faible incidences (traumatique, intoxication alimentaire ...).

# CHAPITRE I

## LES CAUSES INFECTIEUSES DES AVORTEMENTS

### 1. LES CAUSES BACTERIENNES

## 1.1. LA Brucellose

### 1.1. 1. DEFINITION

La brucellose des petits ruminants est une maladie infectieuse, contagieuse, d'allure chronique, largement répandue dans le monde et dont l'agent causal est *Brucella melitensis* (biovars 1,2 et 3). L'avortement est le principal symptôme de la brucellose e des petits ruminants, mais elle provoque aussi des rétentions placentaires, des orchites, des épидidymites et, plus rarement, des arthrites. Cette maladie est considérée comme une zoonose majeure et, de temps à autre, elle constitue l'un des problèmes les plus graves auxquels soient confrontés les Services vétérinaires des pays infecté

En effet, la brucellose humaine est toujours en relation directe avec la présence de la brucellose animale, et la prévention de l'infection chez l'homme passe obligatoirement par l'éradication de la maladie chez les animaux (encadré).

### 1.1. 2. HISTORIQUE

La plus ancienne description de la maladie chez l'homme remonterait à Hippocrate (460-377 avant morte ère). Elle était alors considérée comme un processus pathologique humain, fébrile, cliniquement difficile à diagnostiquer, avec un tableau clinique atypique par rapport aux maladies avec lesquelles on la confondait, notamment les fièvres typhique ou paratyphique et le paludisme. Au XVIIe siècle, de nombreux avortements furent décrits chez le bétail européen. En Espagne, par exemple, les observations colligées par la « Mesta »\*\* relatives aux maladies des ovins étaient correctes, bien que les avortements rapportés aient été attribués à l'ingestion de plantes toxiques.

Ces rapports précisaient aussi que ces avortements provoquaient des pertes économiques importantes 3 0. *B. melitensis* devait alors figurer parmi les nombreux agents infectieux que l'on connaît actuellement dans ce pays. Au cours des XVIIIe et XIXe siècles, notamment pendant la deuxième moitié de ce dernier, plusieurs auteurs décrivirent les symptômes de la maladie chez l'homme. Ce fut Marston, médecin de la marine anglaise à Malte qui, en 1859, identifia cette maladie comme une entité nosologique à part entière, la distinguant des autres processus fébriles avec laquelle elle était confondue. Cependant, la cause en était encore inconnue et elle était attribuée à des « miasmes » ou à des causes aussi étranges que « des émanations de matière organique en décomposition », « la putréfaction interne de l'organisme», le froid, des micro-organismes non spécifiques, etc. À la fin du XIXe siècle, la situation sanitaire des troupes anglaises en transit sur l'île de Malte vers les Indes, réclamait la présence de nombreux médecins

dans les hôpitaux militaires pour soigner les soldats atteints par cette maladie, qui problème de santé publique). Mais *B. melitensis* a aussi été isolé à partir de chèvres dans les régions occidentales d'Argentine et dans des zones limitées du Chili et du Paraguay. On dispose de très peu d'informations pour ce qui est de l'Afrique et du sous-continent indien. les autres régions du monde, comme l'Amérique du Nord, le Sud-Est asiatique, l'Australie, la Nouvelle -Zélande et les îles du Pacifique, son indemnes de brucellose des petits ruminants.

### 1.1.3. IMPORTANCE ÉCONOMIQUE

La brucellose des petits ruminants occasionne de grandes pertes économiques, difficiles à chiffrer en raison des différents facteurs qui interviennent dans leur estimation dans les pertes directes, on inclut celles dues à la mortalité périnatale élevée, à la mortalité des femelles, aux baisses de production (viande, lait: etc.) tandis que dans les pertes indirectes on comprend la dépréciation des femelles ayant avorté, le coût de la main-d'œuvre, les soins vétérinaires , ainsi que le manque à gagner lié à l'arrêt de la commercialisation ou des exportations, etc.

Il faut aussi ajouter à cela les coûts de mise en place des programmes de contrôle ou d'éradication qui comprennent les indemnités aux éleveurs, le fonctionnement des Services vétérinaires, les coûts de la vaccination, etc.

### 1.1.4.ÉPIDÉMIOLOGÉE

#### 1.1.4.1. Espèces affectées

Chaque espèce de *Brucella* a son propre « hôte principal » ou « habituel ». Ceux de *B. melitensis* sont les ovins et les caprins. Cependant, *B. abortus* et *B. suis* ont été isolés assez fréquemment de petits ruminants et, pareillement, *B. melitensis* a été retrouvé chez d'autres espèces domestiques, notamment les bovins (dans ses régions où la maladie est enzootique) dès lors que les petits ruminants et d'autres espèces animales sont amenés sur des pâturages communs, même à des périodes différentes.

#### 1.1.4.2. Sensibilité

Il existe des variations dans la réceptivité des animaux, tant chez les ovins que chez les caprins, du fait de la race et de l'âge. Le pourcentage des animaux infectés augmente avec les années, ce qui fait que la brucellose peut être considérée comme une maladie des adultes. Il semble que la sensibilité individuelle s'accroisse avec l'âge, mais plus un animal vit longtemps dans un milieu infecté, plus grands sont les risques qu'il a de s'infecter L'influence de l'alimentation et de l'hérédité sur l'épidémiologie de la maladie sont peu connues.

### 1.1. 5. AGENT PATHOGÈNE

### 1.1. 5.1. Morphologie et pouvoir antigénique

Le genre *Brucella* comprend des bactéries de formes arrondies (cocci, coccobacilles ou bacilles courts), de 0,5 à 0,7 (J.m de diamètre. Ils ne prennent pas la coloration de Gram (« Gram- »), sont immobiles et ne sporulent pas. À l'examen microscopique, ils apparaissent comme des éléments isolés, ou parfois groupés par paire, ou en courtes chaînettes, ou en petits amas 37, Le lipopolysaccharide (LPS) des espèces de *Brucella* en phase S contient un lipide A, des acides gras caractéristiques (sauf l'acide 3-hydroxymyristique) et des chaînes latérales O (O-PS) formées d'homopolymères de N-formyl-perosamine avec des liaisons  $\alpha$ -1,3 et  $\alpha$ -1,2 (dans le rapport de 1 pour 4, dans le cas de *B. melitensis*). Cet homopolymère est constitué approximativement de 100 résidus de 4,6-dideoxy-4-formamide-8- D-mannose et se révèle d'un grand intérêt non seulement du point de vue diagnostic ou prophylactique, mais aussi pour ce qui est de l'évaluation de la virulence et du pouvoir pathogène du genre *Brucella* 25. Les différences entre les liaisons de l'homopolymère O-PS conditionnent la forme des épitopes du LPS. Le type A dominant (A, pour *Brucella abortus*) est constitué de 5 résidus consécutifs unis par des liaisons  $\alpha$ -1,2, tandis que le type M dominant (M, pour *Brucella melitensis*) est déterminé par 4 résidus avec des liaisons  $\alpha$ -1,3- Les souches qui réagissent vis-à-vis des anticorps dirigés contre les deux épitopes A et M, produisent les deux types de LPS en proportion équivalentes. La présence dans le LPS de 4-amino-4,6 dideoximanose est, en outre, responsable de la réactivité croisée observée avec le LPS d'autres bactéries telles que *Escherichia coli* 0:157, *E. hermanni*, *Salmonella* O:30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* O:1 et *Yersinia enterocolitica* O:9. Les déterminants antigéniques impliqués dans le sérotypage avec des anticorps polyclonaux se trouvent aussi dans l'O-PS du LPS. Jusqu'à présent, les souches de type S se classent en trois catégories : A+M-, A-M+ et A+M+ selon les résultats de l'agglutination sur lame avec les anticorps polyclonaux mono spécifiques anti-A et anti-M 4>1 1. Grâce aux anticorps monoclonaux, il a été possible de décrire trois types d'épitopes de l'O-PS : A, M, et C. Ces derniers sont, partagés également entre les souches à dominance A ou M, et ils ont été sous-divisés, récemment, sur la base de l'avidité de leur liaison vis-à-vis des souches du biovar 1 de *B. abortus* ou de *B. melitensis* (à dominance A et M), dans un test ELISA, ainsi que sur la base de l'étude de leurs réactions antigéniques croisées avec *Y. enterocolitica*. Au total, cinq spécificités épitopiques ont été décrites : C (M>A), C (M=A), C/Y (M>A), C/Y (M=A) et C/Y (A>M) 43. Les anticorps monoclonaux ont démontré que les types C étaient spécifiques des *Brucella*, alors que les types C/Y correspondaient aux réactions antigéniques croisées avec *Y. enterocolitica*. La

structure du LPS des souches en phase R est à peu près la même que celle des souches en phase S, excepté que la chaîne O est absente, ou réduite

à quelques résidus. Dans ces cas, la spécificité est conditionnée par les noyaux polysaccharidiques. D'autres antigènes, superficiels ou cytoplasmiques, protéiques en général, ont aussi été décrits.

Certains sont reconnus par le système immunitaire au cours de l'infection et peuvent donc être utilisés dans le diagnostic comme c'est le cas de l'« haptène natif » (HN) ou du polysaccharide B 20.

#### 1.1.5.2. Culture

En 48 à 72 h, cultivées sur gélose, les *Brucella* forment de petites colonies de 0,5 à 1 mm de diamètre rondes, convexes avec une surface brillante. Les colonies de *B. melitensis* sont de type lisse « S » comme celles de *B. abortus* et *B. suis*, tandis que les colonies de *B. ovis* et *B. canis* sont de type rugueux « R ». Les milieux de culture liquides favorisent le passage de la phase S en phase R ainsi que l'apparition de formes intermédiaires « I ».

#### Sources et transmission de l'infection

La contagion se fait toujours à partir d'un animal malade ou porteur de germe qui contamine directement un animal sain, ou excrète une grande quantité de *Brucella* dans le milieu extérieur.

#### 1.1.5.3. Sources

Au moment de l'avortement, le placenta et son contenu sont les principales sources d'infection pour l'homme ou pour l'animal. Le liquide allantoïdien peut contenir jusqu'à 10<sup>10</sup> UFC/ml (UFC : unités formant colonies), et la concentration dans les cotylédons placentaires varie de 10<sup>11</sup> à 10<sup>13</sup> UFC/g. De même, le fœtus né à terme est aussi fortement infecté. L'excrétion de *B. melitensis* dans les écoulements vaginaux de chèvres ayant avorté peut durer plus d'un an, mais de façon irrégulière et intermittente. Chez elles, une excrétion abondante peut durer trois mois, tandis que chez les brebis, elle dure à peine deux mois et elle se produit en quantité moindre. L'urine peut se contaminer lors du passage par la vulve. L'invasion de la mamelle par les *Brucella* garantit sa persistance chez les femelles des générations suivantes.

#### 1.1.5.4. Transmission

La brucellose est une maladie vénérienne. *B. melitensis* peut occasionner des orchites et des épидидymites chez les boucs et les béliers. On retrouve le germe dans le sperme de 20 p. 100, voire plus, des béliers présentant des anticorps vis-à-vis de ce germe. Elle peut aussi être transmise mécaniquement, lorsque le mâle monte des femelles saines après avoir sailli des femelles infectées qui excrètent la bactérie dans le flux vaginal 8>9. Enfin, bien qu'à un degré moindre, les fèces, la sueur et le jetage des animaux malades ou porteurs de germes représentent aussi des sources de dissémination.

#### 1.1.5.4.1. La contamination directe

Par *B. melitensis* se fait au contact des fœtus et des annexes fœtales soit à travers les muqueuses de l'appareil digestif ou respiratoire, soit à travers la conjonctive. L'infection à travers la peau est moins fréquente car elle n'est possible que s'il existe de graves lésions cutanées. Les chèvres peuvent se contaminer par voie digestive lorsqu'elles lèchent et que leur pelage est lui-même contaminé par le sol. L'inhalation est une voie de grande importance dans les enceintes fermées ou sur les terrains secs, car le passage des troupeaux soulève des nuages de poussière infectée ce qui favorise la pénétration par voie respiratoire.

#### 1.1.5.4.2. La contamination indirecte

Se produit par ingestion d'aliments ou d'eaux contaminés par le; *Brucella* sur des pâturages communs.

#### 1.1.5.4.3. La transmission verticale

La persistance de: *Brucella* chez les animaux nouveau-nés a *éu* observée tant chez les animaux de laboratoire que chez des agnelles qui sont nées de mères malade ou qui ont tété du lait contaminé. Jusqu'à l'agi adulte, c'est-à-dire jusqu'à la première gestation ces animaux n'élaborent pas d'anticorps spécifiques (réaction négative en sérologie) tant que n s'est pas développé le processus pathologique. Ce phénomène a été peu étudié chez les ovins, e il n'est pas connu chez les caprins. La disparition spontanée de la maladie (auto guérison) dans un troupeau d'ovins est due au fait que( en général, les brebis n'avortent qu'une seule fort et que le nombre d'avortements dans ce troupeau diminue donc progressivement, jusqu'à disparaître complètement. Cependant, une importante excrétion de *Brucella* a lieu pendant la mise-bas, et ce *peut* démarrer un nouveau cycle d'avortements nous les 4 ou 5 ans, à l'occasion de l'introduction jeunes femelles primipares dans le troupeau.

## Facteurs favorisants

### Diffusion de la maladie

Les facteurs qui favorisent la diffusion de la brucellose des petits ruminants sont les suivants

.échanges commerciaux d'animaux sur pied, sans contrôle sanitaire, cela concerne notamment l'introduction, dans des exploitations, de «moutons ou de chèvres (achetés dans le même pays ou dans un autre)

.Introduction de femelles malades en gestation, avortent ou mettent bas des agneaux (mourant souvent très vite) et qui contaminent le milieu extérieur,

.Prêt de géniteurs malades, coutume qui est encore à l'origine de nombreux cas de brucellose des petits ruminants, même si la monte naturelle se réduit de nos jours aux élevages extensifs ,

- Acquisition de jeunes animaux infectés sans symptômes,
- Coexistence d'animaux malades et d'animaux sains dans des enceintes fermées, spécialement lors de la mise bas ;
- Fêtes, concours expositions, d'une façon générale, tout regroupement d'animaux sans garantie sanitaire constitue un risque sérieux de diffusion de la maladie,
- Disparité des réglementations zooélectroniques des pays, qui sont plus ou moins exigeants en ce qui concerne les conditions d'importation 2 3

L'équilibre « *Brucella-hôte* » joue un grand rôle dans la pathogénie et l'épidémiologie de la maladie, du fait des facteurs spécifiques à chacune des deux composantes de cet équilibre. Cela peut expliquer des phénomènes biologiques tels que la résistance de certains animaux, son caractère autolimitant chez d'autres animaux, l'état de maladie latente ou l'auto-guérison. Cela peut aussi expliquer que, en dépit de sa contagiosité, la maladie n'ait pas une prévalence élevée dans des pays qui, pourtant, ne mettent en œuvre aucune mesure sanitaire pour la contrôler. L'avortement constitue la principale modification de cet équilibre<sup>19</sup> La contagion peut se faire selon les modalités suivantes

- par contact direct dans une même exploitation entre animaux infectés et animaux sains.
- par la dissémination de *B. melitensis* par les troupeaux transhumants dans les régions montagneuses, comme c'est le cas dans de nombreux pays où ce système d'élevage existe ;
- par le regroupement des animaux en des points géographiques précis (oasis, points d'eau, etc.) dans les systèmes nomades ou semi-nomades 4 0 ;

- par l'intermédiaire des animaux sauvages naturellement infectés (absence d'animaux domestiques).

### 1.1.6. PATHOGÉNIE

*B. melitensis* pénètre dans l'organisme par les voies digestive, nasopharyngée et/ou transcutanée, puis migre par voie lymphatique jusqu'aux nœuds lymphatiques régionaux, où elle se multiplie. Cette phase de colonisation locale et régionale correspond à la période d'incubation de la maladie dont la durée varie de 14 à 180 jours. Les *Brucella* sont des bactéries à localisation et multiplication intracellulaire facultative. Elles peuvent se multiplier dans les milieux organiques extracellulaires mais aussi dans les macrophages et les leucocytes polynucléaires après avoir été phagocytées. Les souches virulentes peuvent survivre très longtemps à l'intérieur des cellules, où elles sont protégées des anticorps et des autres mécanismes de défense ainsi que des substances thérapeutiques.

Des nœuds lymphatiques régionaux, les brucelles passent dans le canal thoracique pour rejoindre la circulation sanguine et différents organes ou tissus, notamment les articulations, le placenta et l'utérus. Le placenta constitue le lieu de prédilection de la multiplication de ces bactéries 15, car les cellules du chorion sécrètent de nombreuses hormones qui stimulent leur croissance. C'est ainsi que, dans les brucelloses aiguës, jusqu'à 85 p. 100 des bactéries présentes dans l'organisme infecté se localisent dans les cotylédons, les membranes placentaires et l'allantoïde. Elles sont aussi capables de traverser le placenta pour coloniser la caillette, la rate et les poumons du fœtus. Chez les femelles en gestation, *B. melitensis* se multiplie dans le cytoplasme des trophoblastes du chorion 27. À l'inverse de ce qui se passe pour d'autres bactéries intracellulaires qui provoquent des avortements, et que l'on rencontre dans les phagosomes ou libres à l'intérieur du cytoplasme, *B. melitensis* se multiplie dans le réticulum endoplasmique rugueux 5>6. La virulence des *Brucella* dépend de plusieurs facteurs, dont on connaît mal pour l'instant les composants cellulaires, qui facilitent les diverses phases du parasitisme depuis l'adhérence à la cellule jusqu'à son invasion. Par ailleurs, c'est l'incapacité des phagocytes (macrophages ou leucocytes neutrophiles) à éliminer les souches virulentes qui permet la dissémination de la bactérie du point d'infection initial à tout le système monocyte-macrophage, au placenta, à l'utérus et à la mamelle. Comme chez toutes les bactéries « Gram- », le LPS contribue à la virulence, de telle sorte que les mutants des souches R, dépourvus des chaînes latérales O, sont moins virulents que les souches S. Chez *B. melitensis*, le LPS possède une action différente (qualitativement et quantitativement) de celle de l'endotoxine des entérobactéries puisqu'il n'est pas pyrogène, qu'

il n'active pas le complément de façon significative et qu'il n'est pas toxique pour les macrophages. Pendant longtemps, la présence de « i-érythritol (un sucre à 4 atomes de carbone) dans le placenta\* de certaines femelles a été considéré comme favorisant la multiplication des brucelles, ainsi que leur virulence et leur pouvoir abortif [37] [45]. En effet, ce sucre a été retrouvé dans le placenta de vaches, de brebis, de chèvres et de truies en gestation, alors qu'il est absent chez la femme et les femelles de rongeurs. Le fait que les brucelles puissent également coloniser le placenta de ces dernières espèces, laisse toutefois planer un doute sur le rôle de ce sucre dans la pathogénie de la maladie [12] [13].

### 1.1.7. SYMPTÔMES

Après une incubation dont la durée varie de 140 à 180 jours, la brucellose touche aussi bien les femelles que les mâles. Chez les mâles, elle entraîne des orchites et des épидидymites, tandis que chez les femelles, elle peut se présenter sous une forme chronique et asymptomatique, caractérisée par une colonisation du système lymphoréticulaire, ce qui n'est pas sans répercussions épidémiologiques. Après une première réaction immunitaire, les symptômes et les anticorps disparaissent, les animaux devenant pendant un certain temps des porteurs asymptomatiques du germe, dont la détection est difficile par les techniques de diagnostic sérologiques classiques. Les femelles gestantes sont très sensibles à l'infection, et l'avortement en est le principal symptôme. Cliniquement, cet avortement n'est pas différent de ceux dus à d'autres agents infectieux ce qui implique de recourir au laboratoire pour porter un diagnostic différentiel. En général, les avortements apparaissent massivement dans les troupeaux au cours de la première et de la deuxième année d'infection par *B. melitensis*. Ils touchent principalement les femelles primipares pendant le dernier tiers de la gestation. Le pourcentage des brebis et des chèvres affectées est habituellement compris entre 40 et 90 p. 100 et dans 10 à 15 p. 100 des cas, les avortements peuvent se produire plusieurs fois chez le même animal.

Certaines femelles infectées peuvent mettre bas à terme, mais dans ce cas la mortalité périnatale est élevée : les nouveau-nés sont particulièrement fragiles et meurent dans les 24 h qui suivent la naissance.

Parfois et en dépit de l'infection, ils peuvent survivre et les conséquences épidémiologiques de ces cas sont l'objet d'une controverse étant donné que ces agneaux, bien que guéris, peuvent devenir des porteurs chroniques du germe, les femelles des troupeaux dans lesquels la brucellose évolue de façon chronique ont moins tendance à avorter. La maladie n'est alors pas extériorisée.

sous forme d'avortements et sa présence ne se manifeste, entre autres, que par la présence de cas de brucellose chez les êtres humains qui ont été en contact avec des animaux infectés ou qui « t consommé des produits contaminés.

### 1.1.8. LÉSIONS

#### 1.1.8.1. Lésions macroscopiques

Les rétentions placentaires et les endométrites sont «ses chez les brebis, mais fréquentes chez les chèvres.

Les lésions de l'utérus chez les femelles sont celles d'une métrite suppurative avec Suffusions hémorragiques au niveau des cotylédons et de l'endomètre. Dans le placenta, on peut observer une infiltration gélatineuse jaunâtre et de fausses membranes fibrineuses qui peuvent être soit localisées à une partie du placenta soit généralisées.

#### 1.1.8.2. Lésions microscopiques

Au niveau de l'endomètre et des cotylédons, on note des zones de nécrose avec une infiltration abondante de leucocytes neutrophiles. Les cellules de l'épithélium entre les cotylédons présentent une vacuolisation cytoplasmique, ainsi qu'un petit nombre de neutrophiles et quelques rares macrophages et lymphocytes. Sur les fœtus, les lésions les plus caractéristiques s'observent dans les poumons, où l'on note une infiltration alvéolaire et interstitielle diffuse, un œdème interlobulaire et pleural ainsi qu'une congestion vasculaire. Dans la rate on constate une hyperplasie réticuloendothéliale diffuse et multifocale.

### 1.1.9. RÉPONSE IMMUNITAIRE

La plupart des travaux sur l'immunité vis-à-vis de la brucellose ont été réalisés sur le modèle murin en utilisant comme critère de protection la réduction, en un temps déterminé, du nombre d'unités formant des colonies isolées à partir d'un gramme de la rate ou du foie des animaux éprouvés (UFC/g). La stimulation de l'immunité est surtout assurée, chez les espèces de *Brucella* en phase S, par le LPS et plus particulièrement l'O-PS, même si l'intervention d'autres antigènes, notamment de nature protéique, n'est pas exclue pour autant. Ainsi, des souches en phase R (auxquelles manquent l'O-PS) confèrent-elles une protection à des souris vis-à-vis d'une épreuve virulente avec une souche en phase S. Depuis peu, les protéines ribosomiques sont considérées comme importantes au plan immunologique, en ce sens qu'elles stimulent les réponses humorale et cellulaire et confèrent une certaine protection vis-à-vis de souches d'épreuve<sup>1 8</sup>. Cependant, les composants responsables de cette activité n'ont été identifiés que récemment comme étant les protéines ribosomiques L7/L12 qui interviennent dans la réponse cellulaire<sup>1</sup>. Les substances qui

stimulent l'hypersensibilité de type retardé, telle qu'elle est déclenchée après inoculations de « brucellines » ou de protéines de fusion, sont aussi capables de conférer une protection vis-à-vis de *Brucella*, ce qui permet de les considérer comme des candidats potentiels pour la production de vaccins.

### 1.1.10. DIAGNOSTIC

Tout avortement (figure 5) doit être considéré comme suspect de brucellose des petits ruminants et il est impératif de recourir au laboratoire qui, du reste, est l'axe central de tout programme sanitaire.

#### 1.1.10.1. Diagnostic clinique et épidémiologique

Les diagnostics clinique et épidémiologique ne peuvent apporter qu'une présomption. L'avortement dans la phase terminale de la gestation et la mortalité postnatale sont les principaux signes de la brucellose chez les petits ruminants. En outre, la maladie présente une période d'incubation longue ainsi qu'un caractère latent marqué, si bien que l'animal infecté peut, pendant un temps assez long, ne pas manifester de symptômes ni présenter de réaction positive au diagnostic sérologique. Figure 5 Avorton et annexes fœtales retrouvés au pâturage (cliché Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección general de Salud Pública, Espagne).

#### 1.1.10.2. Diagnostic différentiel

Les techniques du diagnostic de laboratoire sont la base des programmes de lutte. Elles sont choisies selon en fonction de leur spécificité, leur sensibilité leur simplicité d'exécution, leur fiabilité et leur coût.

#### 1.1.10.3. Diagnostic de laboratoire

Les prélèvements pour le diagnostic de laboratoire sont :

Après un avortement : le fœtus et les annexes fœtales ternies, les lochies et les écoulements utérins ou vaginaux, le lait ;

Lors d'une autopsie : les nœuds lymphatiques, la rate, la moelle osseuse, les testicules ou les épидидymes.

Mise en évidence

Agent pathogène

L'examen direct au microscope de prélèvement après coloration directe par les méthodes basiques (Gram, Stamp ou Kôster) est rapide mais il ne permet qu'une suspicion mais en cas de contamination bactérienne des prélèvements l'inoculation à des souris ou des cobayes est recommandée, afin de permettre un isolement intérieur de *B. melitensis* à partir de divers organes

et en particulier de la rate. *i salement* et l'identification de *B. melitensis* permet de poser un diagnostic définitif, mais de rappeler qu'il présente un risque pour personnel du laboratoire, qui doit être hautement qualifié 34 devra donc être conduit dans des installations équipées de locaux de sécurité de SERVAU P-3 ainsi que de tous les autres dispositifs prévus par les textes réglementaire *B melitensis* (biovar 1, souche 16M) cultive en présence de fuchsine basique, de thionine (20 ug/u de benzylpénicilline (3 Hg/ml), alors que la souche Rev 1 cultive en présence de streptomycine. 2,5 à 5 jig/ml), et possède une activité uréase ainsi qu'un pouvoir pathogène réduit pour les cobayes et les souris. Les milieux de culture les plus fréquemment employés sont la gélose Albimi et la gélose tryptiofte- soja avec 5 p. 100 de sérum fœtal bovin. Les milieux sélectifs sont celui de Kudzas et Morse, et celui de Farrell. Les formes des colonies, le mode de coloration, les tests de l'oxydase et de l'uréase ainsi que l'agglutination avec un sérum monospécifique, anti-S ou anti-g permettent de déterminer si le micro-organisme en question fait ou non partie du genre *Brucella*. Pour l'identification précise, il convient de recourir à d'autres techniques comme les besoins en CO<sub>2</sub> la production d'H<sub>2</sub>S, la croissance en présence de colorants (fuchsine basique et thionine aux concentrations de 1 : 25 000, 1 : 50 000 et 1 : 100 000) ou l'agglutination par des sérums monospécifique préparés sur l'antigène (anti-A, anti-M et anti-g) (tableau 4).

A : A la concentration de 20ug/ml en gélose

B : sérums monospécifique et anti-g

Enfin, la lysotypie est indispensable. Il existe 6 groupes de phages dont les plus usités sont :

- Tb qui lyse seulement *B. abortus* (et partiellement *B. néotoma*) ;
  - Wb qui lyse *B. abortus* et *B. suis* ;
  - Bk2 qui lyse *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* et *B. néotoma* ;
- « R/C qui lyse *B. canis* et *B. ovis* ; » et I z1x qui lyse les souches lisses.

La mise au point de techniques issues de la biologie moléculaire

Telle que l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et l'analyse des profils de restriction (RFLP) permettent la détection et la différenciation des espèces du genre *Brucella* et de quelques biovars 4 1 . Ces techniques devraient, à l'avenir, présenter un grand intérêt pour le diagnostic de la brucellose lorsque leur sensibilité et leur spécificité seront suffisantes.

## Diagnostic immunologique

### 1.1.10.4. Recherche des anticorps

Pour la recherche des anticorps spécifiques, les techniques les plus couramment utilisées sont l'épreuve à l'antigène tamponné (agglutination sur lame avec un antigène coloré au rose Bengale), la fixation du complément et l'ELISA. D'autres techniques intéressantes sont l'immunodiffusion radiale, la séroagglutination lente en tube et le test de Coombs.

L'agglutination avec du 2-mercaptoéthanol et l'électrosynérèse (ou contre-immunoélectrophorèse).

L'épreuve à l'antigène tamponné (EÂT) détecte les anticorps dirigés contre le LPS-S et agglutine les IgM et les IgG1. De même, la fixation du complément reconnaît les IgM et les IgG1. L'agglutination lente en tube est de peu d'utilité pour dépister les infections chroniques. Dans tous les cas, les techniques classiques souffrent d'une sensibilité et d'une spécificité faibles, tandis que celle de l'ELISA utilisant le LPS comme antigène sont nettement meilleures. Une étude a comparé l'ELISA à d'autres techniques sérologiques (EAT et fixation du complément) pour le diagnostic de la brucellose chez des brebis d'un troupeau infecté (brebis desquelles *B. melitensis* avait été isolé). Elle a montré que l'ELISA était la technique la plus sensible (100 p. 100), avec ou sans portage de germe, alors que la sensibilité de l'EAT était de 90 p. 100 et celle de la fixation du complément de seulement 3 p. 100 11. Deux systèmes immun-enzymatiques (ELISA indirecte ELISA de compétition) ont aussi été comparés récemment à l'EAT, la fixation du complément et l'immunodiffusion en gélose, avec comme antigène la fraction NH de *B. melitensis* : les techniques les plus sensibles se sont révélées être l'ELISA indirecte et l'EAT, et les techniques les plus spécifiques, l'immunodiffusion et l'ELISA de compétition 3 1 . Le test de l'anneau sur le lait (« ring test ») n'est pas utilisable chez les petits ruminants alors qu'il l'est chez les bovins. Les techniques sérologiques recommandées par l'OIE, notamment pour le commerce international, sont l'épreuve à l'antigène tamponné et la fixation du complément 34 « En général, l'EAT est utilisée pour effectuer un premier tri des sérums car elle possède une sensibilité maximale de 93 p. 100 et ses résultats peuvent être confirmés par la fixation du complément. Cette dernière est d'exécution délicate et nécessite du personnel spécialisé. Seuls les sérums présentant un titre supérieur à 20 UI sont considérés « positifs ». Dans ces conditions, on considère que seulement 6 à 10 p. 100 des animaux infectés vont donner une réponse faussement négative à l'EAT et 20 p. 100 à la fixation du complément.

Recherche de l'hypersensibilité de type retardé Le diagnostic allergique (mesure de l'hypersensibilité de type retardé) n'est pas employé fréquemment, bien que certains pays (comme la France) l'utilisent chez des troupeaux déclarés indemnes de maladie. Il existe deux types d'allergènes : l'« allergène F », qui est un complexe de protéines et de polysaccharides obtenu à partir d'un extrait salin hypertonique, et la « brucellines INRA » constituée de protéines (50-70 p. 100) et de monosaccharides (15-30 p. 100). En général, l'épreuve est réalisée à 900 la base de la queue et, en cas de résultat positif, une réaction inflammatoire importante se développe dans les trois jours qui suivent l'inoculation.

La distinction, par les techniques sérologiques, entre animaux vaccinés et animaux infectés continue de poser des problèmes. L'emploi généralisé de la vaccination dans les premiers stades des campagnes de lutte contre la maladie a, dans l'ensemble, constitué une avancée majeure vers l'éradication. Cependant, son utilisation pose le problème de la persistance des anticorps vaccinaux: l'oi le résoudre, deux approches ont été envisagées : mise au point de techniques sérologiques qui pourraient distinguer les anticorps vaccinaux des anticorps induits par l'infection et mise au point d'un vaccin qui n'interférerait pas avec le diagnostic. Ces deux approches (respectivement le test de la polarisation de la fluorescence et le vaccin RB 51 contre B. abortus) sont en cours d'expérimentation chez les bovins. Elles pourraient être applicables aux petits ruminants et réduire le nombre d'animaux malades tout en évitant des pertes économiques inutiles.

### 1.1.11. PROPHYLAXIE

#### 1.1.11.1. Prophylaxie sanitaire

Les pays indemnes doivent contrôler les importations d'animaux vivants et appliquer pour ce faire les dispositions du Code zoo-sanitaire international de l'OIE<sup>35</sup> Dans un pays infecté, les mesures sanitaires permettant de lutter contre la brucellose ovine et caprine sont les mesures réglementaires classiques à savoir identification des animaux, contrôle de leurs mouvements, et abattage des animaux porteurs d'anticorps avec indemnisation des éleveurs. Malheureusement, ces mesures sont souvent difficiles, voire impossibles à mettre en oeuvre dans de nombreux pays : d'une part, les élevages de type extensif y sont très fréquents pour les petits ruminants et d'autre part le coût de ces mesures est souvent prohibitif. Dans ces pays, il convient donc de pratiquer une prophylaxie médicale afin de réduire la prévalence de la maladie à un niveau supportable (en général inférieur à 5 p. 100).

### 1.1.11.2. Prophylaxie médicale

#### Stratégies de vaccination

Deux stratégies de vaccination peuvent être envisagées• la vaccination systématique de tous les jeunes animaux (âgés de 3 à 6 mois), destinés à remplacer les animaux plus âgés d'un troupeau.

#### La maladie chez l'homme

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la brucellose due à *S. melitensis* entraîne plus de cas humains et de dépenses de santé que n'importe qu'elle autre brucellose. Elle est connue sous diverses dénominations, telles que mélioeccie, fièvre de Malte, fièvre ondulante ou fièvre méditerranéenne.

Outre les pertes économiques qu'elle occasionne du fait de l'infection animale, elle est responsable de nombreux décès humains et d'un coût élevé pour la collectivité, lié aux journées de travail perdues, aux traitements médicaux, aux recherches et à la prévention sanitaire.

La brucellose humaine est toujours en rapport, direct ou indirect, avec la maladie animale. Toutefois, l'homme n'est pas un hôte spécifique de *B. melitensis*, tout au plus un hôte secondaire ou accidentel. Du reste, il n'y a pas de transmission interhumaine, ou alors elle est exceptionnelle. Pour ce qui est des autres espèces de *Brucella*, il faut signaler que les trois biovars de *B. suis* sont très pathogènes pour l'homme, ainsi que *B. abortus*, mais à un degré moindre. Les autres espèces de brucelles ne sont pas pathogènes pour l'homme, et seuls quelques rares cas de brucellose humaine due à *B. canis* ont été signalés. Les voies d'infection de l'homme à partir du réservoir animal, ou du milieu extérieur contaminé, sont les voies digestive, cutanée et respiratoire. La brucellose se transmet à l'homme directement lors de manipulation sans précaution d'avorton ou d'annexés fœtales contaminées ou par contact avec des animaux malades C'est, du reste, une maladie professionnelle chez les éleveurs, les vétérinaires et les employés d'abattoir.

Après une période d'incubation de trois semaines ou plus, la forme aiguë de la brucellose humaine se traduit par une hyperthermie continue ou intermittente accompagnée d'une faiblesse prononcée du patient, de frissons et d'une sudation nocturne importante d'odeur caractéristique. À ces signes généraux, sont associés des troubles digestifs (constipation), des douleurs articulaires, des céphalées, un état dépressif, de l'irritabilité, etc. La maladie peut évoluer sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Des complications peuvent survenir, comme une encéphalite, une névrite périphérique, une arthrite suppurée, une endocardite végétante, etc. Une forme chronique peut parfois être observée, qui dure plusieurs années sans foyer d'infection localisé. Des règles

d'hygiène strictes ont été édictées par l'OMS, qui vise à réduire ou minimiser les risques de contamination de l'homme.

## 1.2. LA CHLAMYDIOSE

*Chlamydia abortus* provoque une maladie qualifiée par les anglophones d'Ovine Enzootic Abortion (OEA, avortement enzootique ovin). Elle représente l'une des plus importantes causes d'avortement ovin et caprin à travers le monde, excepté l'Australie et la Nouvelle Zélande (Rodolakis et coll., 1998 ; Aitken, 2000). Une épizootie d'avortements chez le lama et des avortements sporadiques chez les bovins (Aitken, 2000). Toutefois la maladie abortive a surtout été étudiée dans l'espèce ovine.

*Chlamydia pecorum*, isolée de l'intestin des ruminants, est responsable de conjonctivite, d'arthrite et d'infection inapparente chez le mouton et la chèvre (Rodolakis et coll., 1998). Elle ne semble pas être une zoonose. *Chlamydia abortus* a une affinité pour le placenta et cause donc des avortements chez le mouton et la chèvre. L'inflammation des testicules, des vésicules séminales, entraîne ainsi contamination de la semence (Rodolakis et coll., 1998). De plus, *Chlamydia abortus* est responsable d'une zoonose qui, bien que peu souvent diagnostiquée, est à l'origine de pneumonie sévère et d'avortements avec des complications possibles (Rodolakis et coll., 1998 ; Aitken, 2000 ; Rodolakis, 1997).

### 1.2.1. Etiologie

Les *Chlamydia* sont des bactéries obligatoirement intracellulaires, qui dépendent de l'hôte pour leur approvisionnement en énergie (Everett et coll., 1999). Le cycle de développement se réalise sous deux formes distinctes; la forme élémentaire et la forme réticulée. La forme élémentaire est la forme infectante: petite, dense, et métaboliquement inactive, sa stabilité est grande dans l'environnement. La forme réticulée est la forme non infectante: plus grande, métaboliquement active, elle est peu stable dans le milieu extérieur. Les formes élémentaires se fixent aux cellules, sont endocytées et inhibent la fusion de la vacuole d'endocytose avec les lysosomes, évitant ainsi les défenses cellulaires (Everett et coll., 1999). Six à huit heures après, il y a transformation en forme réticulée qui se divise par fission plusieurs fois pendant 24 heures avant de redonner des

formes élémentaires. On observe ainsi des inclusions cytoplasmiques contenant des formes élémentaires, des formes réticulées et des formes intermédiaires. Quarante huit à 72 heures après l'infection, le contenu des inclusions est relargué soit par lyse des cellules, soit par fusion de l'inclusion avec la membrane de la cellule (Everett et coll., 1999).

En surface des Chlamydia, se trouvent des lipopolysaccharides (LPS) qui ressemblent d'un point de vue structural et sérologique à des LPS de mutant R de bactérie Gram négatif de la famille des entérobactéries. Elles possèdent également d'autres LPS, caractéristiques de leur famille à la base des tests de fixation du complément (Aitken, 2000).

Jusqu'en 1999, l'ordre des Chlamydiales contenait seulement la famille des Chlamydiaceae avec un seul genre, *Chlamydia*, qui comprenait quatre espèces: *trachomatis pneumoniae*, *psittaci* et *pecorum* (Everett et coll, 1999). *Chlamydia trachomatis* infectait principalement l'homme, mais également la souris, le hamster et le porc. *Chlamydia pneumoniae* infectait principalement l'homme, mais aussi le koala et le cheval. *Chlamydia pecorum* était une espèce caractéristique des ruminants, porcs et koalas, sans atteinte de l'homme. Enfin, *Chlamydia psittaci* était mise en évidence dans de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères, dont l'Homme.

Everett et al ont complètement modifié la description de ce genre en avril 1999. *Chlamydia trachomatis* est restée dans le genre *Chlamydia*, tandis que les trois autres espèces ont été transférées dans un nouveau genre, *Chlayidophila*. Parmi les souches anciennement qualifiées de *Chlamydia psittaci*, les souches aviaires furent appelées *Chlayidophila psittaci*, et les souches responsables d'avortement chez les ruminants (ancienne *Chlamydia psittaci* serovar1) furent qualifiées de *Chlayidophila abortus*.

### 1.2.2. Epidémiologie

Le placenta et les eaux fœtales d'animaux infectés sont très fortement contaminés par *Chlayidophila abortus*. Les sécrétions utérines des brebis contiennent des *Chlayidophila* du jour précédant l'avortement à deux trois semaines après l'avortement (Aitken, 2000), et chez la chèvre, les sécrétions peuvent contenir des bactéries de neuf jours avant à deux semaines après l'avortement. Les conditions climatiques externes au printemps permettent aux formes élémentaires d'être infectantes pendant plusieurs jours, voire plusieurs mois si la température est proche de 0°C (Aitken, 2000).

Les brebis s'infectent :

-Par ingestion de nourriture ou d'eau contaminées ou

-Par léchage de substrats contaminés par les tissus et fluides placentaires

- par inhalation d'aérosols créés dans le milieu d'élevage.

Si les brebis ou les chèvres sont infectées cinq à six semaines avant le part, elles peuvent développer une chlamydie clinique pendant la gestation en cours; mais si elles sont infectées plus tard, beaucoup d'animaux développent une infection latente et restent cliniquement normaux jusqu'à la gestation suivante où peuvent avoir lieu des avortements. Les agnelles infectées juste après la naissance sont cliniquement saines jusqu'à leur première gestation, pendant laquelle certaines d'entre elles avortent. Les tentatives de transmission sexuelle par apport exogène de *Chlamydia abortus* dans la semence ou par inoculation de bactéries dans le vagin après une lutte naturelle entraînent des avortements enzootique dans peu de cas. Cependant des études récentes semblent indiquer que l'effet clinique de la transmission par voie sexuelle pourrait avoir été sous-estimé: une infection intra-vaginale par *Chlamydia abortus* six semaines avant la fécondation ou à 60 jours de gestation entraîne une placentite à *Chlamydia* et la naissance d'agneaux petits et faibles, ou des avortements (Papp et coll., 1996a). Toutefois, la pertinence de ces modalités expérimentales par rapport aux conditions naturelles n'apparaît pas clairement.

Après des avortements, d'origine expérimentale ou naturelle, dus à des *Chlamydia abortus*, les gestations et les agnelages ultérieures sont normaux mais les brebis excrètent des bactéries par leur appareil reproducteur pendant au moins 2,5 à 3 ans (Papp et coll., 1998 ; Papp et coll., 1996b). La détection de ces bactéries n'est possible que trois à quatre jours avant et après l'ovulation (Papp et coll., 1998 ; Papp et coll., 1996b). De plus, les agnelles nées dans un troupeau infecté hébergent des *Chlamydia abortus* dans leur appareil génital. Les béliers peuvent s'infecter et excréter des bactéries dans leur semence après une lutte avec des brebis infectées (Papp et coll., 1997). Des brebis cliniquement saines mais avec une infection chronique de leur appareil génital sont des sources de transmission à l'intérieur et entre troupeaux.

La transmission par le lait ou le colostrum de brebis n'a pas été prouvée (Venables, 1989), mais il semblerait que cela soit possible pour le lait de chèvre. *Chlamydia abortus* est quelquefois

isolée dans les fèces des ruminants, ce qui est dans le sens d'une possible infection intestinale et d'une transmission féco-orale (Rodolakis et coll, 1998). Toutefois, la plupart des isolats fécaux semblent être des *Chlamydia pecorum*. La fréquence de l'infection intestinale par *Chlamydia abortus* est mal connue (Rodolakis et coll, 1998).

### 1.2.3 .Pathogénie

L'inoculation de *Chlamydia abortus* par voie sous cutanée à des brebis avant le 25<sup>ème</sup> jour de gestation provoque une placentite et des avortements dans les trois dernières semaines de gestation. Bien que la détection de la bactérie dans le placenta soit possible plus tôt, les lésions sont faibles voire absentes avant le 90<sup>ème</sup> jour de gestation (Amin et coll, 1995). La première lésion du placenta correspond à une colonisation par la bactérie des cellules du trophoblaste, associée à de la nécrose, de l'œdème et à une infiltration par des neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes et des plasmocytes; ces phénomènes se développent ensuite dans les tissus environnants. Des inclusions à *Chlamydia* sont observées en même temps dans l'endomètre, avec là aussi nécrose et inflammation. Le fœtus s'infecte, avec apparition de foyers d'inflammation et de nécrose dans le foie, le poumon et les noeuds lymphatiques (Amin et coll., 1995).

Lors d'une inoculation oronasale sur des brebis non gravides, les antigènes de *Chlamydia abortus* sont détectés 27 heures p.i. dans les tonsilles palatines, les noeuds lymphatiques pharyngiens, l'abomasum et l'intestin grêle (Amin et coll, 1995). Entre le 2<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour post inoculation, la bactérie peut être isolée dans le sang chez la plupart des brebis. En même temps, les antigènes bactériens dans les noeuds lymphatiques des poumons, du foie, de la rate et des reins (Amin et coll, 1995). Ils ne sont isolables dans les tissus qu'après sept jours d'infection (Amin et coll, 1995 ; Jones, 1995). Ainsi, lors d'une inoculation oro-nasale, après une courte période de réplication dans les tissus lymphoïdes du pharynx et de la muqueuse intestinale, des bactéries se retrouvent ultérieurement dans l'ensemble de l'organisme. Les brebis non gravides sont susceptibles de contracter une infection persistante et indécélable qui ne provoque aucune réaction immunitaire de protection; pendant la gestation suivante, après réactivation, *Chlamydia abortus* se multiplie.

Après une infection expérimentale par voie oronasale, sous cutanée ou intravaginale, *Chlamydia abortus* se multiplie et stimule une réponse immunitaire (Entrican et coll., 1999). Le titre en anticorps anti-*Chlamydia* augmente et induit une latence de la bactérie. Le titre en

anticorps diminue alors rapidement à de faibles niveaux, de nombreux moutons devenant alors séronégatifs (Papp et coll., 1996a ; Papp et coll., 1994). Le titre en anticorps reste bas jusqu'à la prochaine gestation durant laquelle la bactérie est réactivée et se multiplie ; les brebis développent alors une placentite, avec de nouveau augmentation du titre en anticorps à un niveau bien supérieur au titre initial, qui persiste au moins 2,5 ans (Papp et coll., 1996a ; Papp et coll., 1994). Après l'avortement, l'infection persistante dans le tractus génitale des brebis induit une stimulation persistante du système immunitaire, une résistance à la maladie clinique et le maintien d'un titre d'anticorps élevé, mais pas une élimination de l'infection. Les brebis excrètent encore des bactéries durant l'œstrus (Papp et coll., 1998 ; Papp et coll., 1994).

Sous conditions particulières, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, et *Chlamydia abortus* peuvent établir des infections persistantes inapparentes en culture cellulaire (Beatty et coll., 1994; Entrican et coll., 1998; Papp et coll., 1994). Ainsi, des cultures de cellules infectées de façon persistante ont été maintenues pendant plus d'un an. Mais quand ces conditions particulières de culture induisant la persistance de l'infection sont retirées, il y a reprise de la croissance des bactéries, avec formation d'inclusions cellulaires et lyse cellulaire (Beatty et coll., 1994). Le maintien pendant six mois d'une infection persistante à *Chlamydia abortus* ne réduit pas la virulence pour les brebis gravides (Papp et coll., 1994). L'IFN  $\gamma$  provenant des lymphocytes T activés limite la croissance des bactéries dans les macrophages, les fibroblastes, les cellules épithéliales; de plus, une faible concentration en IFN  $\gamma$  in vitro provoque une infection persistante (Entrican et coll., 1998 ; Papp et coll., 1994). Les infections à *Chlamydia* induisent une production d'IFN  $\gamma$ . La non production d'IFN  $\gamma$  chez la souris favorise la multiplication in vivo de *Chlamydia trachomatis* et de *Chlamydia abortus* (Entrican et coll., 1998 ; Papp et coll., 1994).

Pendant la gestation, les facteurs de réactivation de la multiplication bactérienne sont actuellement inconnus (Jones, 1995 ; Entrican et coll., 1998). La gestation induit une immunosuppression chez le daim, chez la femme, chez la chienne et chez la souris gravides. Plusieurs catégories de lymphocytes diminuent (Entrican et coll., 1998). Des changements hormonaux pendant la gestation peuvent également stimuler ou inhiber directement la croissance des bactéries. Le fait que les moutons porteurs sains excrètent des bactéries sous forme élémentaire par leur tractus génital seulement pendant l'œstrus, suggère une influence certaine des hormones dans la multiplication in vivo de *Chlamydia abortus* (Papp et coll., 1998 ; Papp

et coll, 1994).

#### 1.2.4 Signes cliniques

Les brebis avortent généralement pendant les 2-3 dernières semaines de gestation, ou bien elles mettent bas des agneaux morts nés à terme et des agneaux faibles mourant dans les premiers jours de vie (Aitken, 2000). Certains agnelles infectées in utero sont en bonne santé et atteignent la puberté, mais peuvent avorter durant leur première gestation (Aitken, 2000). Excepté les troubles de reproduction, les moutons expriment rarement d'autres signes cliniques d'infection à *Chlamydophila abortus*. Sur les chèvres, il est possible d'observer des troubles respiratoires, des polyarthrites, des conjonctivites et des rétentions placentaires (Smith et coll., 1994).

Les lésions les plus sévères et les plus constantes de la maladie siègent sur le placenta. Les cotylédons et les espaces intercotylédonnaires sont œdémateux, nécrosés et recouverts d'un exsudât marron rougeâtre (Rodolakis, 1998 ; Aitken, 2000). Les femelles émettent souvent un fluide marron rouge pendant plusieurs jours après l'avortement ou la parturition. Les métrites sont rares, plus souvent observées chez les chèvres que chez les brebis. Les avortons sont frais avec peu ou pas de phénomène d'autolyse (Rodolakis, 1998 ; Aitken,

2000) . Les fœtus peuvent être recouverts partiellement par un enduit marron rougeâtre. A l'autopsie du fœtus, peuvent être observés une quantité anormale de liquide dans la cavité abdominale ainsi que des foyers de nécrose sur le foie. La plupart du temps cependant, aucune lésion macroscopique n'est visible. Les lésions microscopiques d'inflammation avec nécrose et infiltration par des polynucléaires neutrophiles et des monocytes constantes sur le placenta. Les lésions microscopiques sont rares ou absentes sur le fœtus, mais des lésions focales de nécrose de coagulation dans le foie et la rate, et une pneumonie interstitielle ont été reportées dans quelques cas (Rodolakis, 1998).

Chez les mâles, *Chlamydophila abortus* provoque des orchites, des épидидymites, des inflammations des vésicules séminales (Rodolakis, 1998). L'insémination avec de la semence expérimentalement additionnée de bactéries entraîne une diminution du taux de fécondation chez les ovins et les caprins, du chez la chèvre à des métrites et non à une atteinte de l'embryon lui-

même (Smith et coll, 1994). Dans une autre expérience, 26,3% des brebis (5 sur 19) gravides par échographie au 40<sup>ème</sup> jour de gestation et infectées par *Chlamydia abortus* au 50<sup>ème</sup> jour de gestation ne sont plus gravides au 105<sup>ème</sup> jour de gestation (Chalmers et coll., 1997).

#### 1.2.5. Diagnostic

En l'absence de signes cliniques et des lésions macroscopiques spécifiques du fœtus et du placenta, le diagnostic ne pourra être établi que par les examens de laboratoire, réalisés sur les produits d'avortement ou le sérum maternel.

##### - Sur les produits d'avortement

La bactérioscopie correspond à la recherche de la bactérie au microscope sur un frottis ou un calque de cotylédons après coloration par les méthodes de Stamp, Gimenez ou Machiavello (Rodolakis, 1998 ; Aitken, 2000). Des frottis à partir du contenu stomacal de l'avorton ou d'écouvillons vaginaux de la mère, prélevés le plus tôt possible après l'avortement, peuvent également être utilisés (Aitken, 2000). L'écouvillonnage des parois vaginales renseigne sur l'étendue de l'infection moyenne du placenta, ce qui peut varier beaucoup d'un cotylédon à un autre. La bactérioscopie est rapide, facile, mais l'interprétation requiert un personnel expérimenté pour éviter la confusion *Chlamydia* - *Brucella* - *Coxiella* (Aitken, 2000). De plus la sensibilité paraît moyenne.

Les *Chlamydia* peuvent être isolées sur des œufs embryonnés de poulet ou des cultures cellulaires. La multiplication intracellulaire de la bactérie exige des prélèvements indemnes de toute contamination. De plus, les *Chlamydia* survivent difficilement dans le milieu extérieur. Cette technique n'est pas réalisée en diagnostic de routine (Rodolakis, 1997).

L'immunofluorescence peut mettre en évidence les antigènes bactériens sur les frottis préparés pour la bactérioscopie. Cette dernière se trouve moins spécifique et moins sensible que la détection des anticorps monoclonaux par immunofluorescence (Kennedy et coll.,

2001) .

La détection d'antigènes par ELISA à partir d'un broyât de placenta ou d'un écouvillon vaginal

dans les trois jours suivant l'avortement est possible grâce à des trousse commercialisées de diagnostic (Papp et coll, 1994), mais elle ne sera utilisée que dans des cas particulier, quand le laboratoire ne fait pas la recherche ou en confirmation d'une bactérioscopie douteuse (Kennedy et coll., 2001).

La PCR peut être utilisée pour rechercher l'ADN des bactéries à partir d'un broyat de placenta, de cellules vaginales ou de fèces. Cependant, la technique doit être réalisée dans des conditions rigoureuses afin d'éviter toute contamination et ainsi obtenir des faux positifs. Les faux négatifs peuvent être expliqués par la présence d'inhibiteurs dans les prélèvements ou par de mauvaises conditions de température lors du transport (Rodolakis et coll., 2004).

- Sur le sérum maternel:

La fixation du complément représente la méthode de référence pour le diagnostic sérologique. Elle est facile à réaliser mais ne fait pas la différence entre une infection chronique latente et une infection récente. La technique détecte également les anticorps dirigés contre *Chlamydomphila pecorum*, présents dans le tractus digestif des ruminants, de façon asymptomatique. Le seuil de positivité a été fixé à 1/80<sup>cmc</sup>. Cette technique a été standardisée chez la brebis. Elle est utilisée pour un diagnostic de troupeau, chez les femelles mais pas chez les mâles ou les jeunes, à partir de trois semaines à un mois après l'épisode abortif ou la mise bas, pour être au maximum de la réponse immunitaire (Rodolakis et coll, 2004).

Une sérologie ELISA ou par immunofluorescence indirecte sont également réalisables et s'avèrent souvent plus sensibles que la fixation du complément (Griffiths et coll, 1996). Par ailleurs, l'ELISA peut être automatisable et se révèle facile à réaliser et à interpréter (Donn et coll., 1997). Mais ces techniques, utilisant les mêmes antigènes que la fixation du complément, révèlent également des réactions croisées avec *Chlamydia pecorum*. Pour éviter ces réactions croisées, un test ELISA à antigène recombinant spécifique a été développé par (ELISA *Chlamydomphila* Institut Porquier Montpellier), et permet un dépistage précoce des animaux infectés, huit jours après l'inoculation de la bactérie (Griffiths et coll., 1996).

#### 1.2.6. Traitement

Le traitement des brebis gravides dans le dernier mois de gestation avec de l'oxytétracycline Longue Action (20mg/kg en intramusculaire) est couramment réalisé pour réduire le nombre

d'avortement (Aitken, 2000). Le traitement est habituellement renouvelé à intervalle de 15 à 20 jours jusqu'à la fin des mises bas (Poncelet, 2001). Ce traitement arrête les avortements dès le 4<sup>ème</sup> jour après la première injection, et est justifié économiquement (Poncelet, 2001). Cependant, ni l'excrétion, ni le niveau d'infection du troupeau ne sont limités.

Des traitements par voie orale à base de tylosine ou d'oxytétracycline ont également été testés, représentant une alternative aux traitements individuels (Smith et coll., 1994). Ces deux molécules inhibent la croissance de la bactérie, mais n'élimine pas l'infection ou la sévérité des lésions placentaires préalablement installées (Smith et coll., 1994).

### 1.2.7. Prophylaxie médicale

Dans les conditions naturelles, *Chlamydomphila abortus* induit une immunité assez importante pour qu'un nouvel avortement ne puisse avoir lieu. Ceci explique que la vaccination pourrait contribuer à la maîtrise des avortements à *Chlamydomphila* chez la brebis ou la chèvre.

Un vaccin inactivé (Chlamyvax FQ® Merial) permet de réduire les avortements mais il ne supprime pas l'excrétion.

Un vaccin vivant atténué thermosensible (Tecvax Chlamydia® Vetoquinol, ou Ovilis Chlamydia® Intervet) protège efficacement la brebis ou la chèvre pendant au moins trois gestations. Son efficacité a été prouvée contre les souches testées (Chlamers et coll., 1997 ; Rekiki et coll., 2004), les souches à variation antigénique ou celles isolées dans un troupeau vacciné. Cependant, les premiers vaccins tués, adjuvés, ont permis la sélection de variants antigéniques plus dangereux pour l'homme, contre lesquels ils n'étaient pas efficaces (Rodolakis, 1997). En infection expérimentale, l'immunité obtenue est semblable à celle de l'infection naturelle, supprimant l'avortement et l'excrétion des *Chlamydia* à la mise bas (Garcia de la Fuente et coll., 2004). Cependant, une période de trois ans peut être nécessaire pour arrêter entièrement les avortements à chlamydie dans un troupeau. Le vaccin protège efficacement les brebis non infectées mais ne modifie pas l'évolution de la maladie pour les brebis déjà infectées au moment de la vaccination. Ces dernières pourraient avorter ou mettre bas des agneaux vivants infectés pouvant avorter à leur tour. L'infection persistera dans le troupeau tant que des animaux infectés seront présents. Des recherches pour améliorer ces vaccins se poursuivent (Garcia de la Fuente et coll., 2004), par exemple avec des antigènes protecteurs différents de l'antigène utilisé

lors de diagnostic, afin de pouvoir différencier sérologiquement animaux vaccinés et infectés par la souche sauvage (Rodolakis, 1997).

Il est également important de noter que l'association avec un vaccin contre *Coxiella*, *Brucella melitensis* ou *Salmonella Abortusovis* est possible sans diminution de l'efficacité de chacun de ces vaccins (Rodolakis et coll., 2004).

### 1.3. LA FIÈVRE Q

Le terme Fièvre Q (Q pour « query », doute, questionnement) fut proposé en 1937 pour décrire une maladie fébrile des travailleurs de l'abattoir de Brisbane en Australie, dont le diagnostic restait inconnu. L'hypothèse d'une origine rickettsienne a été initialement formulée. Le rôle des arthropodes dans l'épidémiologie a ensuite été étudié, concluant sur un réservoir naturel chez les animaux sauvages et un réservoir secondaire chez les animaux domestiques, la transmission se faisant par des tiques ou d'autres arthropodes (Maurin et coll., 1999).

La fièvre Q est une maladie ubiquiste, causée par une bactérie intracellulaire *Coxiella burnetii*. Cette affection sévit dans le monde entier, sauf semble-t-il en Nouvelle Zélande. Les recherches sur cette zoonose ont été stimulées par son impact clinique chez l'homme, avec une forme chronique létale sans traitement, et une forme aiguë sur les personnes immunodéprimées (cancer, H.I.V.) (Marrie, 1998). Les ruminants domestiques constituent une source d'infection, directe ou indirecte, pour l'homme.

#### 1.3.1. Etiologie

*Coxiella burnetii*, (en hommage aux chercheurs Bumett et Cox l'ayant mise en évidence) est une petite bactérie intracellulaire obligatoire Gram négatif, bien que sa membrane ne soit pas reconnaissable comme telle par la technique de coloration de Gram. Les dernières études phylogénétiques la placent dans les protéobactéries, proche de *Légionella pneumophila*, loin des rickettsies où elle avait d'abord été classée. Des études sur son génome ont montré une forte variabilité de taille et ont conclu à la présence d'un chromosome circulaire (Willens et coll., 1998).

L'une des caractéristiques majeures de *Coxiella burnetii* est la variation de phase antigénique du Liposolysaccharide (LPS). La phase 1 correspond à une forme virulente de *Coxiella burnetii*, et se

trouve chez l'animal infecté. La phase 2 est observée suite à des repiquages successifs in ovo ou in vitro, et le passage phase 1-phase 2 est dû à une délétion chromosomique d'extension marquée, spontanée, fréquente et irréversible (Willens et coll., 1998). Le mutant de phase 2 se multiplie plus rapidement in vitro mais est détruit par les macrophages in vivo, contrairement aux bactéries en phase 1. Le LPS de phase 2 est très immunogène, entraînant chez l'animal une réponse plus élevée et plus précoce en anticorps, comparée aux LPS de phase 1. Cependant, ces anticorps n'ont aucune faculté protectrice comparés à ceux produits contre les LPS de phase 1 (Mege et coll., 1997).

L'infection par *Coxiella burnetii* est assimilable à une sporulation et contient plusieurs formes. La bactérie, intracellulaire stricte, entre passivement dans la cellule eucaryote dans un phagosome, puis se multiplie dans une vacuole (phagolysosome), à pH=4,5. La diminution du pH dans cette vacuole stoppe la multiplication. La bactérie est alors sous la forme Large Cell Variant (LCV) ; c'est un court bacille pléomorphe possédant une membrane similaire à celle des bactéries à Gram négatif. La forme LCV est capable de se différencier en une forme dite Small Cell Variant (SCV). La morphologie, la taille, ou encore la résistance à la pression osmotique permet de différencier les deux formes LCV-SCV : SCV est une forme végétative, la paroi est beaucoup plus dense et la taille plus petite que LCV ; elle s'attache aux membranes des cellules eucaryotes pour entrer dans les cellules phagocytaires, puis la fusion du phagosome et du lysosome permet, par acidification du milieu, la transformation des SCV en LCV, forme active de *Coxiella burnetii*. La forme LCV peut également se différencier en « spores-like forms », qui peut donner des formes inactives, libérées de la cellule infectée par lyse cellulaire ou par exocytose. Les facteurs physico-chimiques déterminants sont inconnus, mais chez les *Bacillus* et les *Clostridium*, une faible quantité de nutriment est un signal d'initiation de la sporulation.

Les caractéristiques de la forme SCV pourraient expliquer la très grande résistance de *Coxiella burnetii* dans le milieu extérieur: cette bactérie survit plusieurs mois dans les matières fécales desséchées des animaux ou les déjections de tiques. Les pH acides, les ammoniums quaternaires, l'eau de Javel ou encore les radiations U.V. ne permettent pas de la détruire. Seul un contact prolongé (24-48 heures) avec de forte concentration de formol (> 10%) ou d'éthanol (70%) encore de cyanamide calcique (0,4%) peut la détruire (Arricau- Bouvery et coll., 2001).

### 1.3.2. Epidémiologie

L'infection par *Coxiella burnetii* a été mise en évidence chez les ruminants et l'homme, mais aussi chez la plupart des autres mammifères et chez les oiseaux. En France, la séroprévalence humaine a été estimée à 4-5% (Rousset et coll., 2001). Les animaux domestiques, en particulier les ruminants, peuvent être responsables directement ou indirectement de la transmission à l'homme. Une épidémie humaine importante circonscrite à la vallée de Chamonix a été observée pendant l'été 2002 (Rousset et coll., 2002). En 1999-2000, par Immunofluorescence Indirecte (IFI) phase 2, la prévalence de séropositivité était de 33% des brebis. La séropositivité était observée dans 5 à 75% des animaux des 16 troupeaux étudiés (Rousset et coll., 2002).

*Coxiella burnetii* résiste fortement dans le milieu extérieur (Rousset et coll., 2001), par exemple deux semaines dans l'air, et 150 jours dans le sol. Chez les moutons, la propagation est surtout aérienne.

L'infection a lieu facilement sans vecteur et est favorisée par la promiscuité ainsi que par le confinement en bergerie. Les brebis gravides, plus réceptives, excrètent à l'agnelage de fortes quantités de bactéries dans le placenta, le liquide amniotique, le lait ainsi que les fèces.

La contamination humaine semble résulter essentiellement de l'inhalation d'aérosols contaminés à partir d'animaux infectés ou de l'environnement. Le vent pourrait également jouer un rôle dans la propagation (Tissot-Dupont et coll., 1999 ; Marrie et coll., 1997 ; Tissot-Dupont et coll., 2004).

L'ingestion de denrées alimentaires contaminées (en particulier le lait) semble être une voie de transmission mineure (Fishbien et coll., 1992 ; Berri et coll., 2000). Elle peut avoir lieu lors de la consommation de produits laitiers à base de lait cru ou mal pasteurisé. La transmission interhumaine est probablement extrêmement rare. Des cas sporadiques de fièvre Q humaine ont été rapportés après contact avec une femme infectée (Marrie, 1998).

Les tiques peuvent jouer le rôle de vecteurs de *Coxiella burnetii* entre animaux. Lors d'une bactériémie au stade précoce de l'infection, les larves de tiques peuvent ingérer du sang d'animaux infectés et ainsi héberger la bactérie pendant leur développement, avec une transmission par voie transovarienne (Rodolakis, 2003).

Chez les ruminants, la transmission verticale mère-fœtus ou la transmission sexuelle ont été évoquées (Rodolakis, 2003). La bactérie a été isolée à partir du sperme de taureaux infectés.

Dans les troupeaux, le pic d'excrétion de *Coxiella burnetii* a lieu pendant la mise bas, période où les femelles infectées excrètent beaucoup de bactéries. La promiscuité et le confinement dans les bergeries sont alors des facteurs de risques d'exposition. La transhumance, qui implique le contact entre troupeaux de statuts sanitaires différents, l'introduction d'un animal infecté dans un troupeau indemne, peuvent provoquer l'apparition de la maladie dans celui-ci. Le rôle de réservoir sauvage dans la contamination des espèces domestiques est faible mais son importance relative reste mal connue.

### 1.3.3. Pathogénie - signes cliniques

L'infection se transmettant par voie aérienne, aussi bien pour l'homme que pour les ruminants, les macrophages alvéolaires sont parmi les premières cellules infectées. Il y a ensuite dissémination à différents organes par les monocytes sanguins: poumon, rate, foie, mais surtout utérus et glande mammaire (Masala et coll., 2004). Lors d'infection digestive, le premier site de multiplication bactérienne serait les cellules de Küpffer (foie), qui sont contaminées également lors d'infection respiratoire, par voie hématogène.

L'infection peut persister très longtemps dans les ganglions, la mamelle et l'utérus. Une réactivation bactérienne est possible lors de la gestation, mais, selon les espèces, avec (femme, souris) ou sans (ruminants) avortements associés (Rodolakis, 2003).

Les symptômes de la fièvre Q sont polymorphes et peu spécifiques ; par ailleurs, l'infection est généralement inapparente. Chez l'homme, l'infection se traduit par des symptômes pseudo grippaux, parfois des avortements, une hépatite granulomateuse, une méningo-encéphalite, une pneumonie ou une endocardite (Maurin et coll., 1999). L'infection ovine et caprine est caractérisée par des avortements, une mortalité néonatale, des mises bas prématurées ou de la naissance d'animaux chétifs. Le placenta est massivement envahi par la bactérie chez les femelles gestantes et entraîne alors l'avortement, plutôt en fin de gestation, sans signes cliniques avant coureur (Rousset et coll., 2002). Ces troubles de la reproduction ont des conséquences sur la santé du troupeau et sur la santé publique. Plus rarement, des pneumonies, des conjonctivites et des hépatites ont été observées. Chez les bovins, l'infection peut occasionnellement être associée à

des avortements, plus souvent semble-t-il à des métrites et de l'infertilité (Rodolakis, 2003). De plus, chez les bovins, une pneumopathie avec hyperthermie généralisée à l'effectif, sans lésion grave, et résolue par une administration d'oxytétracycline a été observée (Lars, 2003).

Les facteurs d'évolution vers la chronicité semblent être liés au statut immunitaire de l'hôte plutôt qu'à la virulence de la souche. Ainsi, des animaux porteurs sains excrètent *Coxiella burnetii* à la mise bas par le placenta et le mucus vaginal, mais aussi par les fèces, l'urine et le lait (Berri et coll., 2002 ; Berri et coll., 2001). L'excrétion des *Coxiella* peut persister au moins 70 jours chez la brebis dans les sécrétions vaginales, après avortement ou mise bas (Berri et coll., 2001). Les glandes mammaires et les ganglions mammaires constituent le plus souvent le site de l'infection chronique. L'excrétion dans le lait peut être intermittente et persister plusieurs mois (jusqu'à deux ans) au sein d'un troupeau de vaches ou de chèvres (Rodolakis, 2003). Chez les brebis, la présence de la bactérie dans le lait a été observée huit jours après la mise bas, avec une bonne corrélation entre l'excrétion fécale et l'excrétion mammaire (Berri et coll., 2001).

Le potentiel abortif de *Coxiella burnetii* est difficile à estimer. On peut détecter des bactéries dans les placentas et produits fœtaux chez des brebis et des chèvres séropositives quand la mise bas se déroule normalement, ce qui suggère un faible rôle dans les avortements (Masala et coll., 2004 ; Berri et coll., 2001). Il semblerait de plus que les chèvres infectées lors de leur première gestation n'excrètent pas de bactéries lors des gestations suivantes, alors que les brebis peuvent s'infecter chroniquement et excréter des bactéries par l'appareil génital lors des mises bas suivantes (Masala et coll., 2004).

A l'examen macroscopique, l'avorton peut être en bon état ou autolyse. Des lésions sont observées sur le placenta. Un exsudat important, blanchâtre, se retrouve entre les cotylédons. Sur les cotylédons, les lésions forment un anneau blanc en périphérie avec des petites tâches blanches dispersées au centre. L'inflammation placentaire est caractérisée par une suppuration aiguë diffuse, avec une forte infiltration de neutrophiles et une nécrose extensive des villosités cotylédonaires et de l'épithélium intercotylédonnaires. Dans le tissu interstitiel chorioallantoïdien, l'infiltration cellulaire est dominée par des cellules mononuclées, en particulier des plasmocytes. On peut également observer une vascularite non caractéristique. L'enduit placentaire, qui contient beaucoup de *Coxiella*, peut permettre un diagnostic par coloration au Ziehl-Nielsen modifié, ou de Macchiavello. L'invasion du chorion produit des microcolonies qui font augmenter le volume

du cytoplasme des cellules infectées. Ces images doivent cependant être différenciées de celles obtenues lors d'avortement à Chlamydia.

Les lésions microscopiques observées sur le fœtus sont peu nombreuses. Une hépatite granulomateuse, ainsi qu'une pneumonie non suppurative, avec d'éventuelles hyperplasies lymphoïdes autour des bronchioles ont été décrites. La médullaire du rein et les espaces porte du foie peuvent être infiltrés par quelques lymphocytes et macrophages (Jubb et coll., 1992).

#### 1.3.4. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie ne peut être établi qu'après un examen de laboratoire. En effet, il n'existe pas de signes cliniques ou de lésions macroscopiques spécifiques des avortements à *Coxiella burnetii* (Maurin et coll., 1999). Des avortements en fin, mais aussi en début de gestation, sans signes cliniques précurseurs et sans récurrence, des mises bas prématurées ou à terme de produits chétifs qui meurent, ou à problèmes par la suite, peuvent mettre sur la voie.

La bactérioscopie, rapide et facile à exécuter, est cependant difficile à interpréter. Des frottis ou des calques de placenta, réalisés sur des cotylédons, peuvent être colorés par les méthodes de Stamp, Gimenez ou Machiavello pour observer des *Coxiella*, coccobacilles ou fins bâtonnets, intracellulaires ou dispersés sur le calque. Cette lecture au microscope demande un personnel expérimenté afin d'éviter la confusion avec *Chlamydia* ou *Brucella*.

L'immunofluorescence peut également être utilisée à partir des mêmes frottis préparés pour la bactérioscopie. Cependant, cette technique n'est que peu utilisée car les sérums hyper immuns ou les anticorps monoclonaux nécessaires ne sont pas commercialisés.

L'isolement de l'agent de la fièvre Q n'est pas réalisé en routine pour le diagnostic d'avortement chez les petits ruminants. Etant donné que la fièvre Q est une zoonose, la culture est dangereuse pour le manipulateur: elle doit être réalisée dans un laboratoire type 3. De plus, la multiplication intracellulaire est lente. Quand le prélèvement est souillé par des bactéries, il doit d'abord être inoculé à des souris qui, après une dizaine de jours, sont euthanasiées. Leur rate servira d'inoculum pour une culture de cellules ou des œufs embryonnés. La mise en évidence de l'ADN de *Coxiella* est réalisable par PCR classique ou en temps réel, à partir d'un broyat de placenta, d'écouvillons vaginaux ou encore par prélèvement de lait ou de fèces (Berri et coll., 2000 ; Ongor et coll., 2004). Cette technique, qui ne nécessite pas la survie des *Coxiella*, est actuellement la

plus sensible pour la détection (Berri et coll., 1999 ; Ennuyer, 2004). Cette technique nécessite un appareillage et des produits onéreux, un personnel expérimenté, et une méthodologie très rigoureuse, pour éviter à la fois les réactions faussement positives dues à sa grande sensibilité et les réactions faussement négatives dues à la présence d'inhibiteur.

La méthode sérologique classiquement la plus utilisée est la réaction de fixation du complément. Elle est facile à réaliser mais le titre en anticorps fixant le complément décroît rapidement après l'avortement. Une infection latente ou ancienne ne peut pas être distinguée d'un épisode abortif. Elle est moins sensible que l'IF ou l'ELISA.

L'ELISA est automatisable, d'emploi et de lecture faciles. Les anticorps persistent plus longtemps qu'en fixation du complément. La détection d'animaux séropositifs est maximale un mois encore après les avortements (Berri et coll., 2001). Cependant, des brebis séronégatives peuvent excréter par voie génitale des *Coxiella* plusieurs semaines après la mise bas. La sérologie et son résultat ne seront donc interprétables qu'au niveau du troupeau et non individuellement.

#### 1.3.5. Traitement

*Coxiella burnetii* est sensible à différents antibiotiques in vivo et in vitro: tétracyclines, macrolides, fluor quinolones, oxazolidinones.

La sensibilité de *C. burnetii* a été mesurée historiquement sur animaux de laboratoire, œufs embryonnés, et culture de cellules. Les propriétés bactériostatiques et bactéricides des différents antibiotiques peuvent ainsi être déterminées, de même que leur concentration minimale inhibitrice (Rodolakis, 2003). On a ainsi pu montrer que les antibiotiques testés sont bactériostatiques, à l'exception de l'association doxycycline-agents lysosomotropes (chloroquine, chlorure d'ammonium), qui ont une activité bactéricide, potentialisant l'action de tétracyclines.

L'oxytétracycline longue action injectable, bien que son efficacité n'ait jamais été contrôlée de façon expérimentale, est considérée comme l'antibiotique de choix. En élevage ovin, il est préconisé deux injections intramusculaires de tétracycline longue action à raison de 20 mg/kg, à 15 jours d'intervalle pendant le dernier mois de gestation. Cependant, ce schéma thérapeutique n'est pas suffisant pour supprimer l'excrétion dans le placenta, les sécrétions génitales ou le lait. Ce traitement est recommandable pour limiter un épisode abortif. Mais le traitement systématique

pourrait entraîner une sélection de bactéries résistantes.

#### 1.3.6. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire de la fièvre Q consiste à appliquer des précautions élémentaires d'hygiène: désinfection des locaux et du personnel à l'eau de Javel ou à l'alcool iodé, mise bas en box isolés, destruction des placentas et avortons, contrôle des chiens et des tiques, lisiers et fumiers décontaminés par l'addition de cyanamide calcique à 0,6% à 4°C pendant une semaine (Arricau-Bouvery et coll., 2001).

La gestion des échanges d'animaux entre troupeaux est théoriquement souhaitable avec contrôle du statut positif ou négatif du troupeau d'origine, par sérologie ou par détection des *Coxiella* dans les produits de parturition.

Des techniques de détection et d'analyse épidémiologique des maladies transmises par les tiques peuvent également être mises en place pour observer précocement les émergences et analyser le rôle des facteurs de risque potentiellement liés à ces émergences. *Coxiella burnetii*, dont le transport via un vecteur arthropode est connu, pourrait être inclus dans ces réseaux (Vourc'h et coll., 2003).

#### 1.3.7. Vaccination

Les mesures de prophylaxie sanitaire ne sont pas très efficaces car *Coxiella burnetii* diffuse par voie aérienne, est fortement résistante à la dessiccation et possède un nombre important de réservoirs. De plus le traitement ne supprime pas l'excrétion.

La vaccination avec un vaccin efficace serait donc la méthode idéale de maîtrise de la fièvre Q.

*Coxiella burnetii* existe sous deux phases: - la phase 1 isolée dans l'animal et virulente,

- la phase 2, moins virulente, pénétrant plus facilement dans les cellules que la phase 1, mais sans possibilité de multiplication dans les monocytes ou les macrophages et sensible aux défenses de l'animal.

Le vaccin enregistré en France est composé de phase 2, avec une efficacité douteuse. La comparaison de 2 vaccins chez les chèvres, l'un en phase 2 (Chlamyvac FQ®, Merial, Lyon), l'autre en phase 1 (Coxevac®, CEVA, Libourne), suggère une efficacité clinique et épidémiologique supérieur pour le vaccin en phase 1. Avec Coxevac®, la protection contre les avortements à *Coxiella* semble satisfaisante et l'excrétion vaginale et fécale est très réduite en post-partum, et ce en nombre d'animaux excréteurs, en nombre de bactéries excrétées et en durée d'excrétion. La contamination de l'environnement serait donc fortement diminuée, alors que le vaccin phase 2 ne diminue pas l'excrétion pour toutes les voies considérées (Arricau- Bouvery et coll., 2004).

L'obtention de l'A.M.M. pour le vaccin phase 1 (actuellement en A.T.U.) permettrait ainsi aux éleveurs d'avoir à leur disposition une méthode de maîtrise efficace. (Ennuyer, 2004).

#### 1.4. LA SALMONELLOSE

La salmonellose due à *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* ser. *Abortusovis* (appelée *Salmonella Abortusovis* ou SAO par la suite) est une maladie infectieuse, contagieuse des ovins, caractérisées par des avortements généralement enzootique et par des signes cliniques parfois létaux chez les femelles atteintes. La gravité est d'ordre économique en santé animale. Ce n'est pas une zoonose. Surtout connue en Europe et en Asie occidentale, elle est responsable de plus de la moitié des avortements diagnostiqués dans le centre-ouest et le sud- est de la France, et 95% des salmonelloses ovines diagnostiquées sont dues à *Salmonella Abortusovis*.

##### 1.4.1. Etiologie

*Salmonella Abortusovis* est une bactérie à Gram négatif de type aéro-anaérobie facultatif, de la famille des *Enterobacteriaceae*. SAO appartient à la première des sept sous- espèces que comprend l'espèce *Salmonella enterica* (Ewing, 1986 ; Leminor et coll., 1987). Cette sous-espèce 1 contient la plupart des sérotypes pathogènes rencontrés chez les animaux vertébrés à sang chaud.

SAO appartient au groupe B, avec un facteur majeur 04 et un facteur accessoire 012. Sa croissance est relativement lente et sa caractérisation biochimique est tardive. Les souches de *Salmonella Abortusovis* peuvent présenter une hétérogénéité de taille et de vitesse de croissance.

SAO survit une centaine de jours dans l'eau de pluie, 50 à 90 jours dans le lisier, plusieurs mois dans le sol sous forme rugueuse, plusieurs semaines dans les fourrages; elle est sensible à la déshydratation et au soleil.

La virulence des salmonelles repose sur de multiples mécanismes (Murray, 1986; Pardon et coll., 1986).

D'autres serovars que SAO peuvent être isolés d'avortements ovins, souvent de manière sporadique ou lors de bouffées épidémiques.

#### 1.4.2. Epidémiologie

*Salmonella Abortusovis* est considérée comme naturellement non pathogène pour l'Homme. Les ovins sont les hôtes privilégiés. Les cas rapportés chez les caprins et les lapins, semblent être des impasses épidémiologiques. Les mâles restent asymptomatiques mais, au contact de femelles excrétrices, des traces sérologiques sont fréquentes chez eux (Sanchis et coll., 1986).

Tout le contenu utérin est virulent: glaires de liquéfaction du bouchon muqueux, avortons, enveloppes, eaux fœtales, lochies. L'excrétion est d'abord massive puis diminue progressivement. Après l'avortement, on peut isoler des salmonelles dans le vagin jusqu'à un mois. Pendant les phases aiguës chez l'agneau ou lors de septicémie, toutes les sécrétions et excréctions sont virulentes (Pardon et coll., 1990). Le portage intestinal a été mis en évidence pour de nombreux sérotypes de salmonelles, mais rien n'est démontré pour *Salmonella Abortusovis*.

Pour les salmonelles autres que SAO potentiellement transmissibles à l'homme, les eaux d'irrigation, les végétaux et l'environnement au sens large sont fréquemment des réservoirs d'infection (Ruiz et coll., 1987 ; Barrel, 1987).

La transmission chez l'adulte peut avoir lieu de manière directe par ingestion de matières virulentes ou, chez l'agneau, par ingestion de lait mais surtout de colostrum et par contamination externe de la mamelle; elle peut également avoir lieu de manière indirecte, par les oiseaux, les chiens, l'éleveur, les rongeurs, les locaux, le matériel utilisé en bergerie, les aliments, la boisson,

les pâtures ou encore les véhicules contaminés. La transmission lors de la saillie est également possible (Sanchis et coll., 1986). Dans les régions à forte densité ovine, le contact entre brebis gravides sensibles et animaux potentiellement excréteurs (béliers, brebis ayant avorté, ou porteurs chroniques) qui a lieu pendant toute la durée de l'année participerait à l'entretien de l'infection sous forme enzootique.

Le nombre d'avortements dus à *Salmonella Abortusovis* augmente lors d'années très humides et douces. De plus, les cours d'eau peuvent permettre le passage de la bactérie entre troupeaux. Une saisonnalité peut être observée dans les zones de transhumance, partiellement expliquée par les conditions climatiques, le transport. Une variabilité génétique dans la sensibilité à l'infection salmonellique, de même qu'une perturbation de la flore intestinale par les traitements antibiotiques, le parasitisme joueraient également un rôle. Il existe une importante variabilité dans la prévalence de SAO selon la région ou encore le troupeau.

#### 1.4.3. Pathogénie

L'interaction salmonelles-animal-facteurs environnementaux provoque des conséquences cliniques ou subcliniques (Stocker et coll., 1986).

La voie de contamination efficace des salmonelles passe probablement par la bouche, le nez ou les yeux (Doucet et coll., 1997 ; Sanchis et coll., 1991) et n'a pas lieu par voie transcutanée. La fréquence de colonisation précoce des nœuds lymphatiques mésentériques préscapulaires ou céphaliques avant une dissémination systémique, indique une possible pénétration par les muqueuses de la tête et /ou de l'intestin (Giri et coll., 1990). Au cours de l'infection naturelle, la bactériémie est le plus souvent discrète et fugace. L'injection d'une dose sublétale à des brebis ne conduit pas à une bactériémie constante de *Salmonella Abortusovis* trois et six jours post inoculation (Schlafer et coll., 1994); cependant, avec une dose dix fois inférieure, la colonisation maximale de la rate et du foie est atteinte en environ six jours, puis diminue jusqu'à devenir indétectable deux semaines post inoculation, avec une persistance dans le ganglion drainant le lieu de l'inoculation (Lantier, 1987). Chez la vache, l'administration d'endotoxine provoque une forte augmentation de TNF  $\alpha$  et de prostaglandines, ainsi qu'une rapide diminution de la progestérone. La modification de TNF  $\alpha$  ne modifie cependant rien dans la concentration de TNF  $\alpha$  fœtale. L'endotoxémie maternelle entraîne une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

du fœtus et de la mère, avec pour résultat une augmentation de l'ACTH fœtale et maternelle, ainsi que du cortisol (Giri et coll., 1990). L'avortement semble dû aux effets lutéolytiques de la prostaglandine 2a. Des modifications analogues ont été observées chez le mouton (Schlafer et coll., 1994).

#### 1.4.4. Signes cliniques

La maladie se caractérise essentiellement par l'apparition d'avortements, le plus souvent après le troisième mois de gestation, en général dans la deuxième moitié de la gestation. Les brebis présentent une inappétence et un abattement peu ou pas perceptibles, sans troubles digestifs, avant et pendant les avortements. Lors de la mise bas à terme, la maladie peut se caractériser par des agneaux faibles mourant quelques heures plus tard ou encore d'agneaux rigoureux mourant dans les trois semaines. Des métrites parfois mortelles surviennent chez les mères. Après la première série d'avortement, seules les brebis nouvellement introduites dans le troupeau et les agnelles avortent (Pardon et coll., 1990).

La contamination, transplacentaire et hématogène, entraîne différents tableaux cliniques selon le stade de gestation:

-si l'infection a lieu lors de la première moitié de la gestation, les avortements, précoces, sont difficilement détectables, en particulier en élevage de plein air, et contribue à un syndrome d'infécondité. Cette situation est fréquente. L'expulsion de fœtus de deux mois d'âge et une infécondité importante sur les agnelles ont souvent été noté (Gohin et coll., 1997).

-si l'infection a lieu lors de la deuxième moitié de la gestation, celle-ci provoque des avortements dans les dernières semaines de gestation. Il y a diminution de l'appétit avec hyperthermie marquée (41-42°C°), puis expulsion du fœtus, seul ou avec aide lors de fœtus volumineux ou en putréfaction. Jusqu'à 60% du troupeau peuvent avorter et jusqu'à 10% des brebis ayant avorté peuvent mourir, avec un éventuel épisode diarrhéique ante mortem (Redline et coll., 1987). Après l'avortement, une non délivrance et/ou une métrite ne sont pas rares.

-si l'infection a lieu en fin de gestation, le fœtus est infecté très peu de temps avant le terme; il naît vivant mais meurt dans les 48 heures atteint de faiblesse et d'hypothermie.

-si la mère est contaminée juste avant le terme, l'agneau peut s'infecter en post natal au contact de sa mère ou d'une autre brebis. Le colostrum apparaît alors comme une excellente source d'infection.

Après l'avortement, l'immunité naturelle est solide (Lantier, 1987). Le renouvellement du cheptel implique une diminution graduelle de l'immunité du troupeau, augmentant ainsi la probabilité de résurgence des avortements par *Salmonella Abortusovis*.

#### 1.4.5. Diagnostic

Aucun élément clinique n'est pathognomonique de la salmonellose abortive. Une suspicion peut être établie lors d'avortements en fin de gestation associés à des troubles généraux sur une fraction des brebis ayant avorté et/ou à des métrites.

##### 1.4.5.1. Diagnostic direct individuel

Le fœtus et le placenta doivent être acheminés au laboratoire le plus « proprement » possible, sans contamination avec la litière (Autef, 2004). Les écouvillons vaginaux permettent de mettre en évidence la bactérie plusieurs jours après l'avortement (jusqu'à une à deux semaines), lorsque l'avorton ou les enveloppes fœtales ne sont pas disponibles.

Un examen direct par coloration de Gram se réalise sur le contenu stomacal du fœtus et le placenta. Une mise en culture des organes fœtaux (foie, encéphale, contenu gastro-intestinal) du placenta et des écoulements vaginaux permet facilement l'isolement de *Salmonella Abortusovis*. Une incubation de 72 heures peut être nécessaire (Autef, 2004).

SAO peut également être détecté par amplification des fragments d'ADN spécifiques par PCR.

##### 1.4.5.2. Diagnostic indirect sur le troupeau

Le sérum de 5 à 10 brebis est prélevé moins de quatre semaines après l'épisode abortif ou les agnelages, sur des brebis ayant avorté à différents stades. Les brebis ayant avorté depuis moins de 24 heures ne doivent pas être prélevées, compte tenu de la baisse du titre d'anticorps. Le test

sérologique utilisé en France est une séroagglutination avec un antigène coloré (H et O). Il peut être utilisé jusqu'à quatre-cinq semaines après l'avortement. Le titre d'anticorps peut être indécélable deux à trois mois après l'avortement. De plus, des brebis peuvent ne plus être porteuses de SAO mais être séropositives. L'interprétation se fait donc dans le cadre du diagnostic différentiel des avortements infectieux.

#### 1.4.6. Traitement

En première intention, l'oxytétracycline longue action est le plus souvent administré, bien que son efficacité contre *Salmonella abortusovis* ne soit pas optimale lors de pression d'infection importante (Autef, 2004). Le florfénicol est également utilisable, en une ou deux injections.

Lorsque le diagnostic bactériologique est établi, il doit être accompagné d'un antibiogramme, afin d'adapter au mieux le traitement.

#### 1.4.7. Prophylaxie sanitaire

En zone d'enzootie, ou dans les troupeaux contaminés, la maîtrise des conditions d'élevage est un moyen utile de prévention (alimentation, parasitisme, éradication des nuisibles, conduite de troupeau).

L'isolement des animaux ayant avorté ainsi que la destruction des produits de l'avortement (fœtus, placenta, litière souillée...) et la désinfection des locaux et du matériel avec des désinfectants usuels sont des précautions essentielles (Pardon et coll., 1990).

Dans un troupeau sain, l'introduction d'animaux à statut sanitaire inconnu, ou provenant d'une zone d'enzootie, représente un risque important d'introduction de *Salmonella Abortusovis*. De plus, la détection des animaux infectés inapparents n'est pas efficace et la sérologie individuelle ne permet de statuer que lors de résultat très positif.

Une certaine garantie est apportée par des résultats sérologiques négatifs sur une vingtaine de brebis du troupeau d'origine ou par l'achat d'animaux en région indemne (Autef, 2004).

Le mélange de brebis ayant avorté avec des brebis non gravides, réalisé par certains éleveurs, a

pour but d'induire une immunité naturelle solide pour les années suivantes. Cependant, si le statut sanitaire n'est pas connu, il peut y avoir dissémination d'autres agents abortifs.

#### 1.4.8. Prophylaxie médicale

Un vaccin vivant atténué (Salmovis®, Merial) a été mis au point (Pardon et coll., 1990), avec des résultats d'efficacité satisfaisants et meilleurs que des vaccins tués adjuvés. L'évolution sérologique obtenue après vaccination peut interférer avec un éventuel diagnostic sérologique.

Toutefois, ce vaccin n'est plus commercialisé (Autef, 2004). La réalisation d'autovaccin inactivé, à partir d'un isolat prélevé dans l'élevage est possible.

### 1.5. LA LESTERIOSE

La listériose est une maladie infectieuse due à *Listeria monocytogenes*, généralement sporadique, rencontrée chez l'homme et beaucoup d'espèces animales dans les zones humides et tempérées. Trois formes cliniques dominant : méningo-encéphalite, avortement et septicémie. On peut la retrouver sous forme enzootique chez les ruminants depuis la généralisation de l'ensilage. Dans certains cas, la listériose est une zoonose.

#### 1.5.1. Etiologie

*Listeria* est une bactérie à Gram positif, pléomorphe, anaérobie facultative, non sporulée, très répandue et particulièrement résistante dans la nature, vivant à l'état saprophyte dans les sols et sur les plantes. Le genre *Listeria* comprend sept espèces (Low et coll., 1997), dont deux ont une importance clinique: *Listeria monocytogenes* et *Listeria ivanovii* (anciennement *Listeria monocytogenes* serovar 5). *Listeria monocytogenes* est hémolytique. Elle peut proliférer entre 3 et 45°C et survivre à de hautes températures, lui permettant de ne pas disparaître lors de pasteurisation ultra rapide. Elle peut enfin résister à l'eau de Javel à 10%. Dans l'environnement, elle résiste au froid, au gel, et à la dessiccation, peut survivre pendant plusieurs années dans la matière organique et continue de se multiplier dans une plage de pH de 5,4 à 9,6.

#### 1.5.2. Epidémiologie

*Listeria monocytogenes* est ubiquiste et peut apparaître de façon endémique dans certaines régions. C'est une maladie sporadique dans les troupeaux d'herbivores nourris avec des ensilages. Cette bactérie fait partie de la flore normale de la portion distale du tube digestif de nombreuses espèces (Low et coll., 1997).

Chez les ruminants, la maladie évolue le plus souvent en hiver et au printemps. En 1998 et 1999, le nombre de cas de listériose selon la prédominance d'espèces animales dans le département, les techniques d'élevage et le climat. Les cas ovins et caprins sont ainsi plus importants au sud qu'au nord de la France du fait de la concentration d'animaux. L'utilisation de l'ensilage, importante dans les troupeaux à fortes productions, faible à interdite dans les troupeaux à élevage traditionnel au pré ou à production sous label A.O.C., est en corrélation positive avec le nombre de cas (Vaissaire, 2000).

L'élevage à risque listériosique type peut être schématisé comme un élevage avec consommation d'ensilage ou de foin ramassé humide, mal stocké/distribué, contenant de la terre, et où les rats et les oiseaux sont présents dans un environnement immédiat mal protégé (Bouttefroy et coll., 1997).

La contamination des ruminants se fait principalement par l'alimentation, avec une multiplication active des *Listeria* dans les ensilages mal conservés (pH>4,2) avec un tassement difficile et la présence d'oxygène, de terre (Garcia et coll., 1996 ; Stahl et coll., 1996 ; Anonyme, 2004).

Les animaux en bonne santé pourront ingérer les *Listeria* sans signes cliniques, et excréteront ainsi des bactéries, contaminant l'eau et les terres par l'épandage d'excréments (Garcia et coll., 1996 ; Bind et coll., 1994). Les animaux avec un déficit (gestation, stress, déséquilibres alimentaires, carences, excès en fer, maladies...) seront plus réceptifs et sensibles lors d'ingestion de quantité importante de *Listeria* (Vaissaire, 2000 ; Quinn et coll., 1994).

### 1.5.3. Pathogénie

*Listeria monocytogenes* pénètre dans l'organisme vraisemblablement par voie digestive. D'autres voies sont également possibles comme la voie intranasale ou oculaire.

Par la voie digestive, *Listeria monocytogenes* pénètre dans les entérocytes et se multiplie dans les

macrophages hépatiques et spléniques, aidée par une hémolysine, la listériolysine O, et d'autres facteurs qui empêchent la phagocytose (Salyers et coll, 1994). Cette multiplication intracellulaire évite l'attaque des leucocytes et des anticorps humoraux. La bactérie peut par la suite envahir les cellules adjacentes (Low et coll., 1997 ; Salyers et coll., 1994). Après destruction cellulaire, les bactéries sont libérées dans le sang et, en fonction de l'immunité de l'animal, provoque une septicémie ou une infection localisée par exemple au placenta. La placentite est à l'origine d'une atteinte fœtale avec avortement ou mortalité néonatale voire infection utérine.

Lors de pénétration oculaire ou buccale, les bactéries ciblent le tissu nerveux avec atteinte des nerfs crâniens, souvent unilatérale, et infection centripète du tronc cérébral.

L'infection est plus ou moins contrôlée par activation des macrophages et des lymphocytes T spécifiques (réaction immunitaire type cellulaire).

#### 1.5.4. Signes cliniques

La méningo-encéphalite est une forme de listériose connue depuis très longtemps chez le mouton et la chèvre (Low et coll., 1997 ; Smith et coll., 1999). Les signes cliniques sont dus aux lésions du système nerveux central en particulier du tronc cérébral. La mort peut survenir quelques heures à quelques jours après l'apparition des premiers symptômes chez les ovins et les caprins. Le taux de morbidité chez les ruminants exposés varie de 0,2 à 8% (Smith, 1996) et le taux de létalité chez les brebis s'approche de 100% si aucun traitement n'est effectué (Garcia et coll., 1996). Le taux de mortalité semble plus élevé chez le mouton et la chèvre par rapport aux autres animaux.

L'atteinte des noyaux des nerfs crâniens explique les symptômes les plus fréquents : hémiparésie faciale, syndrome vestibulaire, paralysie du pharynx. L'atteinte de la substance réticulée activatrice est à l'origine d'un abattement profond. La fièvre est d'intensité modérée et souvent transitoire (Braun et coll., 2002).

A l'examen microscopique, on observe des signes d'encéphalite avec des micro abcès (les listériomes) dans la région du pont, de la moelle allongée, de la partie antérieure de la moelle spinale, voire du cervelet, et des infiltrations lymphocytaires périvasculaires.

La forme septicémique se manifeste le plus souvent chez les fœtus ou les nouveaux nés. Une nécrose hépatique et splénique est observée, avec des foyers gris blancs dans l'ensemble du foie, infiltré par des neutrophiles et des macrophages. Chez l'adulte, la forme septicémique se traduit par une hyperthermie et une forte diarrhée. Les femelles gravides avortent souvent, avec d'éventuelles complications des mammites. La forme abortive survient fréquemment chez les ruminants, en association principalement avec *Listeria monocytogenes*, mais aussi parfois avec *Listeria ivanovii* (Low et coll., 1997). L'utérus gravide est très sensible à l'infection: le placenta et le fœtus sont rapidement colonisés. Les avortements sont surtout observés en fin de gestation, avec des foyers de nécrose jaune sur les cotylédons et une inflammation diffuse du placenta entre les cotylédons, avec un exsudât rouge brunâtre. Le fœtus est souvent autolyse, avec un piqueté de nécrose. Histologiquement, on peut observer une nécrose de coagulation avec infiltration neutrophilique et macrophagique du placenta et du fœtus, une mise en évidence de microcolonies.

#### 1.5.5. Diagnostic

La suspicion de listériose repose sur des données épidémiologiques comme la consommation d'ensilage (bien que l'on puisse observer des signes de listériose chez des animaux ne consommant pas d'ensilage) et des données cliniques (avortements en fin de gestation avec foyers nécrotiques sur le foie, mortinatalité et septicémie chez le nouveau né) (Millemann et coll., 2000). Toutefois, l'association des formes cliniques au sein d'un troupeau paraît relativement rare.

Les prélèvements sont le placenta et/ou l'avorton pour la forme abortive, le sang, le foie et la rate pour la forme septicémique (Joncour, 1998).

La confirmation de la listériose sera obtenue au laboratoire avec l'isolement et l'identification de *L. monocytogenes* ou *L. ivanovii*. La mise en évidence d'autres espèces de bactéries comme *L. innocua* en particulier, ne permet pas de conclure sur leur rôle causal. (Millemann et coll., 2000).

L'examen sérologique est d'une interprétation délicate compte tenu des communautés antigéniques avec les staphylocoques et les entérocoques. La méthode la plus utilisée est la réaction d'agglutination. Un titre d'agglutination supérieur ou égal à 320 en présence de symptômes pouvant se rapporter à la listériose et en l'absence d'une autre cause (en particulier abortives) suggèrent une listériose (LDA28). L'évaluation de la cinétique des anticorps pourra permettre de confirmer l'hypothèse par renouvellement de l'examen quinze jours plus tard. La

méthode ELISA présente l'avantage d'une grande spécificité sur les prélèvements sériques (Bourry et coll., 1997).

#### 1.5.6. Traitement

Les bactéries étant en situation intracellulaire, l'administration d'antibiotique à dose élevée est souvent réalisée: oxytétracycline (10 mg/kg/j en intraveineuse (IV) pendant cinq jours) ou pénicilline (44000 UI/kg/j en intramusculaire (IM) pendant sept jours) (Millemann et coll., 2000). La gentamicine et l'ampicilline ont montré une efficacité supérieure à l'oxytétracycline et au chloramphénicol (Braun et coll., 2002). Le traitement peut être préconisé jusqu'à quatorze à vingt et un jours après le début du traitement. *Listeria monocytogenes* présentent des résistances contre certains antibiotiques, comme la polymyxine (Millemann et coll., 2000).

#### 1.5.7. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire repose sur l'isolement des malades et la désinfection des locaux après un avortement listérien.

L'ensilage, principale source d'infection chez les ruminants, doit être préparé et stocké afin de limiter le développement de *Listeria* : tassage vigoureux, sans terre, hachage fin, silo fermé hermétiquement, désilage minimum un mois après, avec une avancée rapide du front d'attaque (quinze centimètres par jour en hiver et vingt à trente centimètres par jour en été). L'addition d'un acidifiant minéral ou organique ou de conservateurs biologiques peut être utile.

#### 1.5.8. Prophylaxie médicale – métaphysaire

Elle semble plutôt décevante. La vaccination à vaccin inactivé, utilisée dans d'autres pays, semble peu efficace. Les vaccins vivants atténués expérimentés dans d'autres pays sont les seuls capables de stimuler l'immunité cellulaire, mais avec un risque de diffusion de la souche vaccinale.

Une métaphylaxie par une injection d'oxytétracycline Longue Action ou deux injections à 36 heures d'intervalle d'oxytétracycline à faible dose (500 mg à 1g) est préconisée lors d'apparition de cas cliniques dans les troupeaux ovins producteurs de viande pour empêcher l'apparition de nouveaux cas (Poncelet, 1998).

Une métaphylaxie orale à base de chlortétracycline à faible dose jusqu'à la sortie au pâturage pourra être réalisée dans un système d'élevage à viande.

L'utilisation de probiotique dans l'aliment des ovins a été préconisée lors d'épisode clinique afin de limiter les risques de translocation intestinale de *L. monocytogenes*.

## 1.6. LA CAMPYLOBACTERIOSE

La campylobactériose ou vibriose est une maladie infectieuse, virulente, contagieuse et inoculable. Elle se manifeste principalement par de l'infécondité, des avortements, très rarement accompagnés de signes généraux ou de complications.

Historiquement, *Campylobacter fetus* a été isolé pour la première fois en 1909 en Angleterre lors d'une enzootie abortive ovine.

### 1.6.1. Etiologie

Les bactéries responsables de cette maladie appartiennent à la famille des Spirillaceae, et au genre *Campylobacter*. Les espèces en cause sont *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Campylobacter jejuni* (responsables d'avortements en Turquie (Diker et coll., 1998)) et *Campylobacter coli* qui pourrait être abortif pour les brebis (Diker et coll, 1998).

Ces bactéries sont Gram négatif, fines, sans spore ni capsule et microaérophiles. Elles ont un aspect en virgule ou en S dans les cultures jeunes, et une forme hélicoïdale dans les cultures âgées. Elles sont de plus très mobiles. La coloration partechnique de VAGO est préférable à la technique de Gram. Une mise en évidence au microscope à fond noir ou en contraste de phase est également réalisable (Rival, 1983).

Sur le plan antigénique, trois antigènes sont détectés :

-un antigène somatique O, thermostable, ayant les propriétés générales des endotoxines ;

-un antigène flagellaire H

-un antigène thermolabile de surface, qui masque l'antigène O

Cinq sérotypes ont été identifiés (Jalras, 1982) ; chez la brebis en France, la cause la plus fréquente de la campylobactériose reste le sérotype 5. Le sérotype 1 prédomine cependant aux Etats-Unis (Moreira d'almeira, 1983).

La bactérie est fragile : elle est peu résistante dans le milieu extérieur, sensible à la lumière, à la chaleur, à la plupart des antiseptiques ainsi qu'à la plupart des antibiotiques, exceptés les sulfamides et leurs dérivés. Sa résistance augmente dans le foin, la litière ou encore le fumier.

### 1.6.2. Epidémiologie

En France, la fréquence de contamination par la bactérie semble très faible. La campylobactériose ovine apparaît dans un troupeau à la suite d'introduction de brebis infectées ou de brebis malades. L'infection a lieu dès la première année avec pour caractéristique une fréquence élevée d'avortements. L'année suivante, le nombre d'avortements diminue pour ne concerner que les agnelles gravides.

Les brebis et les béliers sont également réceptifs au germe. Le bélier est porteur asymptomatique.

Pour *Campylobacter fetus*, les réservoirs de germes sont constitués par les brebis malades qui excrètent les germes lors des avortements, dans les avortons, le placenta... mais surtout par les béliers qui contaminent les femelles par voie vénérienne au cours des saillies.

Une contamination orale est possible par ingestion de boissons polluées et de foin contaminés (Jalras, 1982)

### 1.6.3. Pathogénie

Le germe pénètre par la voie orale et s'installe dans le tube digestif. Puis, deux à quinze jours après ingestion, il peut passer dans la circulation générale et se localiser dans divers organes dont la vésicule biliaire, le foie, la rate, le rein, le poumon et, chez la femelle gravide, le placenta, plus précisément au niveau des vaisseaux du hile des cotylédons. Il provoque des lésions vasculaires par l'intermédiaire d'une toxine (endotoxine des germes à Gram négatif).

Ces lésions vasculaires lui permettent alors d'atteindre les vaisseaux du chorion ainsi que le

foetus. Ce dernier meurt par bactériémie, toxémie et surtout anoxie.

Cependant, si la contamination se fait en toute fin de gestation, l'infection n'a pas le temps de provoquer des lésions suffisantes pour mettre en danger la vie du foetus avant son expulsion naturelle, et aucun signe de contamination ne pourra être décelé sur la brebis.

Ce schéma pathogénique est confirmé par le fait que 80 à 90% des germes sont dans le placenta et le liquide allantoïdien (Jalras, 1982).

#### 1.6.4. Signes cliniques

Chez le mâle, une affection localisée à la cavité préputiale et une infertilité inapparente peuvent être observées, en particulier chez les taureaux.

Chez la femelle, deux formes peuvent être mises en évidence : une forme intestinale lors de contamination par *Campylobacter fetus intestinalis*, *Campylobacter coli* et *Campylobacter fetus jejuni*, et une forme génitale lors de contamination par *Campylobacter fetus*. Cette dernière peut s'exprimer par une infertilité sans signes cliniques apparents, ou par des catarrhes génitaux avec vestibulo-vaginite catarrhale, endométrites mucopurulente et allongement du cycle de reproduction, ou par des avortements en deuxième partie de gestation et rétention placentaire (Humber, 1995).

Chez la vache, un tiers des cas de contamination par la campylobactériose s'exprime par une forme abortive sporadique, un cinquième par une infertilité enzootique. La forme mixte avec infertilité et avortement et présente dans environ la moitié des cas.

Chez la brebis, l'avortement prédomine deux à six semaines avant le terme sans signes prémonitoires suivi éventuellement de non délivrance et de métrite mucopurulente associée. Les agneaux peuvent également être atteints de septicémie dans les premiers jours de vie après contamination *in utero*.

#### 1.6.5. Diagnostic

La suspicion épidémio-clinique reste très difficile. L'identification de la bactérie dans les

sécrétions génitales du mâle ou de la femelle est indispensable pour confirmer le diagnostic. Elle s'avère cependant difficile car elle nécessite des conditions particulières de culture (tension en oxygène). Des prélèvements répétés seront souvent nécessaires

La bactérioscopie par observation au microscope à fond noir de houppes cotylédonaires et de contenu stomacal du fœtus est la méthode la plus facile à mettre en œuvre pour un diagnostic direct. Cependant, la coloration de VAGO est la plus utilisée : les vibrions apparaissent alors en sombre sur fond rouge. (Moreira d'Almeida, 1983). L'isolement de la bactérie nécessite un milieu spécial, en atmosphère à faible teneur en oxygène.

La détection indirecte de la contamination par *Campylobacter* est peu sensible : ainsi, la séroagglutination, méthode la plus utilisée, n'a de signification que pour les titres élevés (au moins 480) (Martinez, 1986). La muco-agglutination permet le dépistage des anticorps (surtout les IgA) dans les sécrétions cervicaux-vaginales hors périodes de chaleurs et dans les sécrétions préputiale. La détection par immunofluorescence indirecte est plus fiable, avec utilisation du mucus préputiale ou vaginal (Ardrey et coll., 1972). Cette technique a également l'avantage de différencier les sérotypes.

#### 1.6.6. Traitement, prévention

Un traitement médical peut être proposé, que cela soit pour les béliers comme pour les brebis, dans le cas de pertes économiques élevées, mais il n'est pas indispensable du fait de l'auto guérison obtenue après quelques mois. Un traitement local à base de streptomycine, de gentamicine ou de tétracycline en pommade pourra être couplé avec un traitement par voie générale à l'aide d'aminoside pendant une durée de cinq jours. Il faut prendre en compte l'antibiorésistance de *Campylobacter* lors de la mise en place du traitement.

Des essais vaccinaux ont eu lieu aux Etats-Unis et en Nouvelle Zélande, et ont montré une protection contre certaines souches de *Campylobacter*, mais pas contre l'ensemble dessouches, entraînant des avortements dues à *Campylobacter* chez des brebis vaccinées (Fenwick et coll., 2000).

## 2. LES CAUSES VIRALES

### 2.1. CLAVELÉE

Maladie infectieuse, virulente, inoculable, contagieuse, la clavelée ou *sheep-pox* (poxvirose ou variole du mouton) est spéciale aux ovins et non transmissible à l'homme.

Elle est due à un poxvirus spécifique (sous-genre C), ectodermotrope et de contagion directe (croûtes cutanées ou claveau), du groupe des virus vaccino-varioliques, mais différent du virus de la variole de la chèvre (*goat-pox*). Elle se caractérise cliniquement par un état fébrile initial, suivi d'une éruption vésico-pustuleuse sur les parties glabres de la peau et sur les muqueuses. Épidémiologiquement, elle atteint un troupeau de façon rythmée par quarts, chaque phase s'accomplissant en vingt-cinq jours environ. Anatomiquement, elle réalise des lésions cutanéomuqueuses et pulmonaires, avec des inclusions oxyphiles (corps de Borrel-Bosc) dans le cytoplasme des cellules infectées. Les termes de clavelée (*clavus* = clou), de variole (*varius* = tacheté), de picote (piqueté) évoquant les lésions indélébiles séquellaires, semblables à celles de la variole humaine.

La maladie est endémique dans la plus grande partie de l'Afrique, du Moyen-Orient et de l'Asie. Généralement assez bénigne, sauf chez les agneaux et les brebis gestantes, elle doit être distinguée de la gale sarcoptique, de la fièvre aphteuse et de l'ecthyma, autre poxvirus ovin (sous-genre C). La facilité de son diagnostic clinique rend exceptionnel le recours au laboratoire (séroneutralisation sur néphrocytes primaires ovins). Réputée contagieuse, la maladie est combattue par des mesures sanitaires, surtout défensives, portuaires, et, en pays d'enzootie, par des vaccins inactivés et adjuvés. La clavelée présente enfin un intérêt historique en raison de la découverte par Porquier, en 1885, de l'allergie chez le mouton claveleux, confirmée, en 1903 par von Pirquet dans la variole-vaccine humaine.

#### 2.1.1 DEFINITION

"La variole est une maladie infectieuse éruptive redoutable et immunisante, due à un poxvirus (famille des Poxviridae)." Définition du Dictionnaire de Médecine Flammarion. Ces poxvirus sont des virus de grande taille à multiplication intra-cytoplasmique, stables à la température ambiante et à la congélation, résistants à la dessiccation et à certains agents chimiques, à l'origine d'éruptions pustuleuses (pox en anglais) chez l'homme.

### 2.1.2. HISTORIQUE

- Les premières descriptions connues de la variole remontent au 4ème siècle après Jésus-Christ en Chine et au 10ème siècle en Asie du sud-ouest.
- La maladie fut importée en Occident au début du 16ème siècle. Vers la fin du 18ème siècle en Europe, environ 400 000 personnes mouraient chaque année de la variole. Elle est ainsi devenue au 18ème et 19ème siècle la plus redoutée de toutes les maladies, la grande terreur appelée aussi "petite vérole".
- Le premier procédé de prévention de la variole a été la « variolisation », c'est à dire que l'on inoculait à des sujets sains du pus provenant de lésions d'un malade atteint de variole.
- En 1798, le médecin anglais Edward Jenner publie dans *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccine* les résultats de son expérience du 14 mai 1796 au cours de laquelle il pratiqua la première vaccination « officielle » sur un jeune garçon de 8 ans auquel on inocula la variole à deux reprises sans succès. (la « vaccinifère » - individu porteur de pustules de vaccine ou de variole et dont on prélève le pus pour en préparer le vaccin antivariolique- était une jeune paysanne qui s'était inoculée le cowpox en trayant les vaches). Il a démontré l'existence d'une immunité croisée entre le virus du cowpox et celui de la variole et établi ainsi empiriquement les preuves irréfutables de la prévention de la variole par le cowpox. Edward Jenner avait constaté que les vachers qui contractaient une maladie courante de la vache appelée cowpox résistaient aux épidémies désastreuses de variole. Ce vaccin s'est montré très efficace et a permis l'éradication de la maladie dans le monde entier.
- En 1967, l'Assemblée mondiale de la Santé alloua à l'OMS un budget annuel de 2,4 millions de dollars pour conduire sur 10 ans une campagne visant à éradiquer la maladie. Au cours de la première année du Programme Intensif d'Eradication de la variole, on dénombrait 131 789 cas de variole dans 44 pays dont 31 dans lesquels la maladie sévissait de façon endémique (le Brésil, la plupart des pays d'Afrique sub-saharienne, l'Inde, l'Indonésie, le Népal et le Pakistan). En réalité, le nombre de cas réels oscillait entre 10 et 15 millions annuels pour une population concernée d'environ 1,2 million de personnes.
- La transmission de la maladie fut interrompue en Ethiopie en 1976, et en Somalie le 26 octobre

1977, date du dernier cas de variole naturelle.

- Le 29 octobre 1979, l'OMS déclara la variole éradiquée de la surface de la terre (1<sup>er</sup> jour sans variole). La vaccination fût interrompue le 8 mai 1980.
- La vaccination antivariolique n'est plus pratiquée en France depuis 1979. Les rappels ne le sont plus depuis 1984. On arrêta de produire le vaccin "Dryvax".
- Le 30 juin 1999, l'OMS a fixé un délai pour la destruction totale de tous les stocks de virus estimant que la conservation des souches virales était dangereuse car si des terroristes s'en emparaient, ils pourraient déclencher une véritable pandémie.
- Le virus de la variole est aujourd'hui conservé au centre de contrôle des maladies d'Atlanta (Etats-Unis) et dans un centre de recherche russe, à Novossibirsk. La France n'en dispose plus depuis l'an dernier, mais il n'est pas exclu que certains pays aient conservé la souche.

### 2.1.3. VACCIN

L'inoculation à l'homme de la vaccine ou Cow pox spontané des bovidés l'immunise contre la variole. La vaccination provoque la formation d'une vésicule évoluant vers une pustule qui atteint sa taille maximale 9 jours après l'injection. La cicatrisation laisse place à une scarification circulaire.

Les complications possibles sont :

- dermatologiques (nécroses cutanée, eczéma, urticaire)
- neurologiques (encéphalite)
- autres (myocardite, péricardite, thrombocytopénie...)

### 2.1.4. CONTAMINATION

La contamination se fait généralement par contact direct rapproché avec les sécrétions nasopharyngées. Elle peut, beaucoup plus rarement, résulter du contact avec les lésions cutanées (y compris les croûtes) car les virus y sont présents sous une forme enveloppée qui limite leur pénétration.

Il a été décrit, de manière exceptionnelle des contaminations indirectes par des objets contaminés par le virus dans l'environnement.

On peut donc envisager une contamination volontaire par un aérosol de virus qui serait inhalé par la population.

#### 2.1.5. ÉPIDÉMIOLOGÉE

On distingue deux types de variole :

- la variole majeure, variole typique provoquant chez les personnes non vaccinées un taux de mortalité de 20% ou plus et pouvant entraîner une cécité,
- et la variole mineure, forme de maladie responsable d'un taux de létalité inférieur à 1%.

#### 2.1.6. SYMPTÔMES

Après une période d'incubation de 7 à 14 jours (extrêmes de quatre jours à trois semaines), la VO évolue soit sous une forme classique (vésiculeuse ou nodulaire), soit sous une forme compliquée.

De plus, une forme suraiguë ou septicémique existe mais est rarement observée (symptômes généraux et mortalité élevée avant apparition des lésions cutanées).

##### 2.1.6.1. Forme classique vésiculeuse

- Phase d'invasion (deux à quatre jours) :

Hyperthermie (40 à 41,5°C), abattement, tristesse, inappétence, jetage et larmoiement abondants, blépharo-conjonctivite et photophobie.

- Phase d'éruption (trois à quatre jours) :

Apparition sur les zones glabres (prépuce, périnée, vulve, oreilles, sous la queue, sous l'aîne) et sur la face (lèvres, narines, joues, paupières), de macules rougeâtres qui se transforment en papules rondes ou ovalaires (1 à 2 cm de diamètre). Elles peuvent faire saillie à la surface de la peau ou former des placards peu saillants. La généralisation à l'ensemble du corps est fréquente.

La température revient à la normale  
La papule est la lésion typique de la clavelée et de la variole caprine.

- Phase de sécrétion ou papulo-vésiculaire :

Apparition des vésicules par infiltration des papules (sérosité jaune-rougeâtre) ; la laine s'arrache facilement.

Note : contrairement à la variole humaine, le stade de sécrétion est rare dans les cas de VO et de VC et les vésicules ne sont pas toujours observées. A la place, on note l'exsudation d'une sérosité qui coagule à la surface des papules.

- Phase de dessiccation (quatre à cinq jours) :

Dessiccation des vésiculo-pustules (ou de l'exsudat), formation de croûtes jaunâtres (*voir photo 5*), rappelant des têtes de clous incrustées dans la peau (le nom de « claveau » vient du latin *clavus*, clou). A la chute des croûtes, des cicatrices indélébiles persistent.

#### 2.1.6.2. Forme classique nodulaire

En Afrique sub-saharienne et en Inde, une forme nodulaire (ou « avortée ») est fréquente, voire unique : les papules évoluent en nodules plus ou moins volumineux, qui se nécrosent et tombent en laissant un tissu cicatriciel glabre. Cette forme rappelle la dermatose nodulaire **des** bovins.

#### 2.1.6.3. Formes compliquées

Dans tous les cas, d'autres symptômes peuvent se manifester selon la localisation des nodules sur les organes internes (poumons, œsophage, rumen, utérus...) : difficultés respiratoires, inrumination et météorisme, avortements, etc.

Par ailleurs, les complications bactériennes (notamment dues à *Pasteurella* spp.) sont fréquentes, voire systématiques : dyspnée et difficultés respiratoires, jetage sanguinolent et muco-purulent abondant, troubles digestifs avec diarrhée hémorragique.

Lors de variole caprine, les symptômes et les lésions sont similaires mais plus discrets ; l'évolution se fait généralement sous forme subaiguë.

### 2.1.7. LÉSIONS

En plus des lésions cutanées ou muqueuses ci-dessus, les lésions internes sont fréquentes : nodules retrouvés presque toujours dans les poumons, les muqueuses digestives, etc.

Les nodules sont fermes, hyalins ou blanchâtres, enchâssés dans le parenchyme pulmonaire ou les muqueuses. Certains symptômes, comme l'inrumination ou l'avortement, dépendent de la localisation de ces nodules dans les différents organes.

### 2.1.8. DIAGNOSTIC

- Le diagnostic est essentiellement clinique. Il est fondé sur les caractéristiques de l'éruption et l'épidémiologie.
- La confirmation biologique : mise en évidence directe des poxvirus dans le liquide des vésicules ou dans les croûtes par microscopie électronique par coloration ou de ses antigènes par immunofluorescence ou électrosynérèse. Un isolement est possible sur cultures cellulaires. La sérologie n'a aucun intérêt diagnostique (uniquement épidémiologique).
- Le diagnostic différentiel : la variole peut être confondue avec une varicelle grave (la coexistence de vésicules d'âges différents et relativement superficielles comparativement à celles de la variole est en faveur d'une varicelle) et avec l'infection à virus monkeypox (si l'anamnèse retrouve un séjour en Afrique et si la clinique retrouve de volumineuses adénopathies, le diagnostic est en faveur d'une infection à monkeypox).

### 2.1.9. TRAITEMENT

- Il n'existe à ce jour pas de traitement curatif contre la variole. Les traitements utilisés sont des traitements symptomatiques qui n'ont pour but que de réduire les complications et/ou infections secondaires comme les hémorragies, la gangrène.
- Des médicaments antiviraux sont parfois utilisés pour prévenir le développement de la variole mais ils sont en général donnés directement après exposition de la personne à la maladie.
- Des antibiotiques peuvent être prescrits si les pustules du rash sont infectées.

- Le VIG (Vaccinia immune globuline) est utilisé pour traiter les complications de la vaccination contre la variole. Le VIG peut aussi être prescrit aux personnes exposées à la variole comme moyen prophylactique. Cependant, le VIG a besoin d'être administré avant que les lésions commencent à se développer et il est encore plus efficace quand il est donné au moment même de la vaccination contre la variole.

- Les seules possibilités de lutte contre la variole sont la vaccination préventive et l'isolement des malades.

#### · Vaccination et immunité

Si la variole laisse une immunité définitive, on ne sait pas en revanche, combien de temps les sujets vaccinés par la vaccine (virus dérivés du cowpox de la vache) sont protégés.

Théoriquement cette vaccination dite

« jennérienne » par un virus animal modifié protège contre la maladie grâce à une immunité croisée pendant une dizaine d'années. La vaccination antivariolique n'est plus obligatoire en France (loi du 30/05/1984) ; le certificat de vaccination internationale n'est plus exigé.

· Au delà de la vaccination, l'isolement des cas est essentiel. Avec la variole, quand le malade devient contaminant par ses sécrétions nasopharyngées, il est généralement déjà alité du fait des signes généraux qui ont débuté les jours précédents.

## 2.2. La Fièvre Catarrhale Ovine (bluetongue)

Est une maladie virale non contagieuse des Ruminants, transmise par piqûres de Culicoïdes, diptères hématophages. Elle est non zoonotique et est classée sur l'ancienne liste A de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), liste regroupant les maladies transmissibles qui ont un grand pouvoir de diffusion et une gravité particulière, susceptibles de s'étendre au-delà des frontières nationales, dont les conséquences socio-économiques ou sanitaires sont graves et dont l'incidence sur le commerce international des animaux et des produits d'origine animale est très importante.

Le virus de la FCO est un virus de la famille des Reoviridae, du genre des Orbivirus. Il existe à l'heure actuelle 26 sérotypes distincts (Maan *et al.* 2011) de ce virus, chacun induisant une faible

immunité protectrice contre les autres sérotypes. Si, classiquement, seul le mouton exprime la maladie après infection, les bovins, caprins et des ruminants sauvages peuvent être infectés, mais ils expriment rarement la maladie.

Elle connaît une répartition mondiale et a surtout une importance économique par les pertes directes (mortalité, perte de production laitière ou de viande) et indirectes qu'elle entraîne en influençant notamment le commerce des ovins et des bovins (restriction des déplacements des animaux dans les zones infectées lorsqu'aucun vaccin n'est disponible).

La lutte contre la maladie repose sur l'utilisation de vaccins à virus atténué ou inactivé.

Les conséquences de cette maladie sur la reproduction sont un problème important en élevage. Les troubles de la reproduction connus regroupent des problèmes de fertilité, d'avortements et de malformations congénitales. En revanche, les mécanismes par lesquels intervient le virus sont encore mal connus.

### 2.2.1. HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

La FCO a été décrite pour la première fois en Afrique du Sud, dès 1876. On parlait alors de « catarrhe épizootique » ou de « fièvre catarrhale paludéenne » [SPREULL, 1905 ; HENNING, 1956]. Le terme « Bluetongue » est un anglicisme dérivé d'un mot afrikaans « bluetongue » qui décrivait l'état fortement cyanosé de la langue de certains ovins atteints.

On pense qu'avant 1940, la FCO était confinée en Afrique. Les premières descriptions précises d'épizootie de FCO hors du continent Africain datent de 1943, à Chypre, sur des ovins [GAMBLES, 1949], malgré la présence de la maladie dans ce pays au moins dès 1924 [POLYDOROU, 1985 ; RODRIGUEZ-SANCHEZ *et al.*, 2008]. La FCO fut reconnue ensuite aux Etats-Unis, dans la Péninsule Ibérique et le moyen Orient, en Asie et dans le sud de l'Europe [VERWOERD and ERASMUS, 2004]. Sa répartition à l'heure actuelle est mondiale.

### 2.2.2. ÉTIOLOGIE

#### 2.2.2.1. Agent pathogène

##### 2.2.2.1.1. Structure virale

Le virus responsable de la Fièvre Catarrhale Ovine est un virus non enveloppé à ARN double brin segmenté appartenant à la famille des *Reoviridae*, du genre *Orbivirus*. Les virus de la famille des *Reoviridae* sont dépourvus d'enveloppe virale et possèdent une capsidie à symétrie icosaédrique dont la taille varie entre 60 à 80 nm

La capsid est constituée d'une capsid externe et d'une capsid interne (ou core). La masse molaire de la particule virale est d'environ 120.10<sup>6</sup> Da. Le génome est constitué de 10 segments d'ARN bicaténaire (la masse molaire du génome varie de 12 à 20.10<sup>6</sup> Da). Les virus de la famille des Reoviridae sont stables à - 70 °C et + 4 °C ; en revanche, ils perdent leur pouvoir infectieux à - 20 °C. Les Orbivirus sont répartis en 14 sérogroupes, parmi lesquels se trouve le virus de la FCO ou Bluetongue Virus (BTV). On compte 26 sérotypes de BTV [MAAN *et al.*, 2011]. Des antigènes spécifiques de type sont associés à la capsid externe et induisent la production d'anticorps neutralisants. Le BTV possède 7 protéines structurales différentes (VP1 à VP7), réparties sur les 2 capsides. La capsid externe est composée de VP2 et VP5. La protéine VP2, constituant majeur de la capsid externe, exposée à la surface de la particule virale, est l'antigène spécifique de type. Ces antigènes induisent la production d'anticorps neutralisants qui ne neutralisent donc pas les autres sérotypes. Cet antigène a permis d'identifier 26 sérotypes différents du virus de la FCO.

La capsid interne est composée de deux protéines structurales majeures (VP7 et VP3) et de trois protéines structurales mineures (VP1, VP4 et VP6). VP7 est une protéine structurale commune aux différents sérotypes viraux. Lors de la multiplication du virus, 4 protéines non structurales (NS1 à NS3) sont produites :

- NS1 intervient dans le processus de développement de la forme du virus (morphogénèse),
- NS2 joue un rôle dans l'organisation du génome, □ NS3 et NS3A sont impliquées dans la libération du virus hors de la cellule où il s'est multiplié.

#### 2.2.2.1.2. Modes de transmission

Le mode de transmission le plus fréquent et le plus décrit se fait par l'intermédiaire d'un vecteur vivant, des diptères hématophages du genre Culicoides, de la famille des Cératopogonidés. La transmission de la FCO est saisonnière et a lieu, la plupart du temps, entre la fin de l'été et la fin de l'automne, au moment où les vecteurs sont les plus abondants.

Une seule piqûre suffit pour transmettre le virus de la FCO d'un individu à un autre. L'insecte peut transmettre le virus 10 à 14 jours après un premier repas sanguin effectué sur un animal virémique [PERIE *et al.* 2005]. Le vecteur est présenté plus en détail un peu plus loin.

Vecteur : Les Culicoides

### 2.2.3. PATHOGENIE

#### 2.2.3.1. Tropicité cellulaire, dissémination et réservoirs

Après inoculation, le BTV se réplique dans les noeuds lymphatiques drainant la zone de piqûre de culicoïdes, puis il dissémine dans l'organisme par voie lymphatique et/ou sanguine, principalement vers les poumons et la rate où il se réplique dans les cellules endothéliales et les phagocytes mononucléaires. Les lymphocytes T, bien qu'activés, ne sont pas efficaces contre cette réplification. Malgré tout, le rôle précis des monocytes et lymphocytes T dans la pathogénie de l'infection par le BTV n'est pas encore bien déterminé.

On retrouve aussi le BTV dans les érythrocytes, plus précisément dans des invaginations de leur membrane cellulaire, et ce dès 24 h post-inoculation. Le virus ne s'y réplique pas mais persiste dans les érythrocytes.

#### 2.2.4. SIGNES CLINIQUES

La période d'incubation après une infection naturelle est d'environ 7 jours. La réponse clinique chez les ovins peut varier d'une forme inapparente à une forme suraiguë. La phase initiale de la forme suraiguë est une forte hyperthermie pouvant atteindre 42 °C, pendant 2 à 7 jours, ainsi qu'une atteinte marquée de l'état général.

La phase d'état se caractérise par une triade céphalique (stomatite, rhinite, conjonctivite) qui débute 48 h après le pic d'hyperthermie. La stomatite se traduit par une inflammation généralisée, une hyperhémie, des pétéchies, des excoriations et des ulcérations fibrino-nécrotiques associée à une sialorrhée (salive spumeuse pouvant être dans certains cas sanguinolente).

La rhinite et la conjonctivite s'accompagnent respectivement d'un jetage (séreux, puis mucopurulent voire sanguinolent) et d'un larmolement. Un œdème sous-glossien et de la face est fréquemment observé, ainsi qu'un œdème de la langue associé à une cyanose de celle-ci, qui lui confère une couleur bleutée.

À partir du 6ème jour après l'apparition des premiers signes cliniques, une atteinte podale est observée. Une rougeur des bourrelets coronaires apparaît, plus fréquemment sur les postérieurs. Les onglons sont chauds et douloureux. On peut observer des boiteries prononcées (pied chaud, douleur à la manipulation) voire un refus de se déplacer : des arthrites et des lésions congestives puis ulcératives du bourrelet coronaire, jusqu'à la chute des onglons, sont parfois visibles.

À partir de 12 jours, l'action du virus sur le tissu musculaire entraîne une myosite qui se caractérise par une boiterie ou un torticolis.

À ce stade, les signes locaux s'accompagnent généralement d'anorexie et d'abattement. Les nombreuses croûtes des naseaux peuvent aussi entraîner une dyspnée sévère aggravant alors l'état général de l'animal. Dans certains cas, une diarrhée hémorragique est aussi observée.

L'hyperhémie se généralise à la peau du museau, à la base des cornes, des oreilles, voire à l'ensemble du corps. La croissance de la laine en est affectée et des dépilations sont observées, conséquences de microhémorragies cutanées et sous-cutanées.

Dans les stades les plus avancés, les animaux sont très faibles, prostrés, perdent du poids très rapidement et deviennent cachectiques. Certains moutons souffrent aussi de paralysie œsophagienne provoquant des pneumonies par fausse déglutition [ERASMUS, 1975].

Des avortements sont observés lors d'atteinte de femelles en gestation. Les agneaux, morts nés ou survivants à quelques jours, présentent des malformations congénitales neurologiques et ostéoarticulaires : hydranencéphalie, encéphalopathie cavitaire, destruction du cervelet ou du tronc cérébral, arthrogryposes, brachygnatisme, des déformations des os du crâne, de la mâchoire et des vertèbres visibles à l'examen radiographique [HOUSAWI et al, 2004].

La forme subaiguë se caractérise par des symptômes moins nombreux voire réduits à une hyperthermie modérée ou des avortements. Cette forme se retrouve principalement dans les zones endémiques.

#### 2.2.5. LESIONS

Les lésions observées lors de l'autopsie des ovins peuvent être reliées aux signes cliniques décrits plus haut. Plusieurs appareils sont atteints et peuvent présenter des lésions assez similaires.

#### 2.2.6. EFFETS DE L'INFECTION SUR LA REPRODUCTION

Des troubles de la reproduction chez la femelle et chez le mâle ont été observés avec différents sérotypes de la FCO [OSBURN, 1994]. Nous allons décrire ici ces troubles et leurs conséquences à plus ou moins long terme.

#### 2.2.7. SYMPTOMES

Il est admis que le virus de la FCO peut être responsable d'avortements chez les petits ruminants, au moins pour certains sérotypes. Plusieurs auteurs rapportent des cas d'avortements, dans des conditions naturelles, dans des troupeaux ovins et caprins, associés à la présence de différents

sérotypes du virus [MACLACHLAN *et al.*, 2000 ; OSBURN, 1994(b)], mais les études à ce sujet sont peu nombreuses.

En effet, l'infection de brebis gestante par le virus de la FCO peut entraîner une inflammation du placenta et même une infection du fœtus lui-même. En fonction du stade de gestation et de la réponse immunitaire développée, l'infection de la mère peut entraîner une mort du fœtus et donc un avortement [ERASMUS, 1975].

Il a été possible d'observer des avortements expérimentalement suite à l'inoculation du BTV-8 à des brebis gestantes [OSBURN *et al.*, 1971 ; RICHARDSON *et al.*, 1985].

Cependant, il n'est pas toujours possible de reproduire expérimentalement des avortements chez la brebis avec d'autres sérotypes. Ainsi, l'inoculation à 10 brebis gestantes (entre 35 et 42 jours après la lutte avec des béliers non infectés) et séronégatives du BTV-20, n'a été suivie d'aucun avortement ni d'anomalies sur les agneaux, malgré une virémie 3 à 11 jours après l'inoculation [FLANAGAN *et al.* 1982]. Cette souche de BTV n'entraîne peut-être pas de troubles sur la reproduction ou bien la période d'inoculation ne correspondait pas à une phase sensible du conceptus.

Les différents sérotypes de la FCO, notamment le sérotype 8, peuvent donc entraîner des avortements chez les ovins et les caprins. L'infection par le virus de la FCO durant la première partie de gestation semble entraîner des avortements en plus grand nombre.

D'autres effets chez la femelle sont à noter, notamment la baisse de la fertilité et l'impact sur la cyclicité.

## 2.2.8. DIAGNOSTIC

### 2.2.8.1. EPIDEMIO-CLINIQUE

Présence de vecteurs du genre culicidés

Fièvre, stomatites boiteries, myosite.

### 2.2.8.2. EXPERIMENTAL

Nécessaire pour confirmer la maladie

### 2.2.8.3. VIROLOGIE PCR, culture cellulaire.

2.2.8.4. SEROLOGIE *ELISA*, immunodiffusion en gel.

## 2.2.9. PROPHYLAXIE

### 2.2.9.1. Sanitaire

Elle tient compte du rôle des insectes dans la transmission.

En zone infectée, elle est fondée sur l'isolement (voire l'abattage des animaux malades et infectés), la destruction des cadavres et la protection contre les insectes.

DISINFECTION :

Ne stop pas la transmission du virus.

Hypochlorite de sodium.

HYDROXYDE DE SODIUM 3%

La protection des pays indemnes est fondée sur la désinsectisation des moyens de transport et l'interdiction des mouvements de ruminants (et de leurs semence) en provenance des zones infectées.

### 2.2.9.2. Médicale

Indispensable en zone d'enzootie.

Elle peut être préconisée pour compléter les mesures de prophylaxie sanitaire en zone menacée ou nouvellement infectée.

Vaccin a virus modifié ou a virus inactivé dont la composition doit tenir compte des types viraux menaçants.

D'excellents résultats sont obtenus grâce a une vaccination annuelle.

Les vaccins vivants possèdent néanmoins un pouvoir pathogène résiduel.



# CHAPITRE II

## LES CAUSES NON INFECTIEUSES DES AVORTEMENTS

### 1. CAUSES PARASITAIRES

#### 1.1. LA TOXOPLASMOSE

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire dont le cycle sexuel se déroule chez le chat, hôte définitif, mais dont le cycle asexuel peut avoir lieu chez tous les animaux à sang chaud y compris l'homme,

en causant ou non des signes cliniques en fonction de l'espèce (Buxton, 1998 ; Innés, 1996). Chez le mouton, *Toxoplasma gondii* est principalement à l'origine d'avortements. Chez l'homme, outre un effet sur le fœtus, c'est un des pathogènes opportunistes les plus importants chez les patients atteints du SIDA, chez qui il peut provoquer une encéphalite nécrosante non suppurative sévère (Esteban-Redondo et coll., 1996).

L'avortement et la maladie néonatale observés chez l'Homme et le mouton sont dus à une primo-infection ayant lieu pendant la gestation. L'immunité qui se développe après cet épisode protège la mère contre une éventuelle réinfection (Frenkel, 1990 ; McColgan et coll., 1988), bien que le parasite puisse persister dans les tissus maternels pendant toute la vie. L'ingestion de viande contaminée par *Toxoplasma gondii* est une source importante de contamination chez l'homme (Buxton, 1998). La contamination de la viande n'a été observée que pour la viande de mouton et non pour la viande de bœuf (Dubey, 1992).

#### 1.1.1. ETIOLOGIE /EPIDEMIOLOGIE

Le cycle se déroule en deux parties: une partie, asexuelle, avec une faible spécificité d'hôte, et une partie sexuelle, dans les cellules entéro-épithéliales du chat, avec pour résultat la production d'oocystes (Buxton, 1998).

Au cours du cycle asexué, deux formes de développement du parasite se succèdent, le tachyzoïte et le bradyzoïte. Les tachyzoïtes peuvent pénétrer de façon active la cellule hôte, où ils sont inclus dans une vacuole parasitophore. Ils se multiplient alors jusqu'à la mort de la cellule hôte, ce qui permet l'infection des cellules adjacentes, ou plus souvent jusqu'au développement d'une immunité antiparasitaire. Une infection persistante s'établit alors, avec une disparition des parasites extracellulaires, une diminution de la multiplication intracellulaire et la formation de kystes pouvant contenir de quelques à plusieurs milliers de bradyzoïtes, seconde forme du cycle asexué. Ces kystes siègent le plus souvent dans le cerveau et les muscles squelettiques, représentant la forme de résistance proprement dite du parasite chez l'hôte (Buxton, 1998 ; Pépin, 2000).

Le cycle sexué commence lorsqu'un chat non-immun ingère de la viande contaminée par des oocystes, des tachyzoïtes ou des kystes à bradyzoïtes. Dans ce dernier cas, la paroi du kyste sera détruite par les enzymes protéolytiques contenues dans l'estomac et l'intestin grêle du chat. Deux

phases se déroulent alors en même temps: la migration des tachyzoïtes vers les cellules nerveuses et musculaires et la gamétogénèse dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle (iléon). Les gamètes fertilisés pendant les 3 à 15 jours post infection vont alors s'entourer d'une paroi, formant ainsi des oocystes. Ces derniers seront libérés ensuite dans la lumière intestinale et le chat excrétera alors des millions d'oocystes, et ce 4 à 12 jours après l'infection. La sporulation a lieu 1 à 5 jours après (en fonction de la température et de la présence ou non d'oxygène), produisant deux sporocystes ellipsoïdes contenant chacun quatre sporozoïtes (Buxton, 1998 ; Dubey et coll., 1988). L'excrétion d'oocystes par le chat ne se renouvellera que lors d'une diminution de l'immunité.

Les chats peuvent également se contaminer par ingestion d'oocystes, mais l'excrétion n'aura lieu chez la moitié des chats que 19-20 jours après l'infection et seulement pendant un ou deux jours (Buxton, 1998 ; Dubey et coll., 1988).

La transmission au mouton (hôte intermédiaire) se fait par ingestion d'aliments (concentrés, fourrages) contaminés par les fèces de chat contenant des oocystes de *Toxoplasma gondii* (Dubey et coll., 1988). Il se pourrait que le mouton ou la chèvre puissent se contaminer par l'ingestion de placenta ou de liquide utérin contaminés par *Toxoplasma gondii* lors d'avortement ou par ingestion de lait cru contaminé, mais ces voies de contamination restent toutefois mineures (Dubey et coll., 1988). La contamination transplacentaire est l'unique voie de contamination fœtale (Duncanson et coll., 2001).

### 1.1.2. PATHOGENIE

Les oocystes sporulés ingérés par une brebis non-immune sont digérés dans l'intestin grêle, libérant les 8 sporozoïtes. Des tachyzoïtes sont repérables quatre jours après l'infection dans les nœuds lymphatiques mésentériques, où il y a multiplication. La parasitémie ultérieure dure du cinquième au douzième jour post infection (Wastling et coll., 1993), et permet au parasite d'atteindre les organes cibles: cœur, langue, intestin, foie, utérus (Dubey et coll., 1993). La mise en place de la réponse immunitaire protectrice entraîne une disparition de la parasitémie et le développement de kystes tissulaires contenant des bradyzoïtes pouvant rester en place pendant des années (Dubey et coll., 1988).

Chez la brebis gravide, lors d'infection fœtale (Buxton et coll., 1995), la capacité du fœtus à

répondre à l'infection par le parasite débute à partir du 70<sup>ème</sup> jour (animaux compétents). L'infection de l'utérus est décelable 10 à 15 jours après l'infection. Les tachyzoïtes se multiplient dans les septa caronculeux des tissus maternels et des placentomes, puis sont transférés rapidement vers le fœtus à partir des villosités placentaires. La réaction du fœtus varie avec son âge et sa compétence immunitaire, mais aussi avec la dose de parasites. Cette réaction va de la mort du fœtus à sa naissance, infecté mais sans signes associés.

### 1.1.3. SIGNES CLINIQUES

Lors de primo-infection chez la brebis gravide, les signes cliniques sont habituellement discrets (hyperthermie éventuelle). Dans certains cas, une léthargie transitoire, de la diarrhée ou une détresse respiratoire ont été observés chez des brebis après exposition à *Toxoplasma gondii* (Dubey et coll., 1988). Si l'infection toxoplasmique survient dans les premiers stades de la gestation, le fœtus ne peut pas initier une réponse efficace, et il s'infecte après colonisation du placenta. Ceci conduit à la mort du fœtus avec résorption, ou avortement (Pépin, 2000). L'avortement peut intervenir à tout stade de gestation (Dubey et coll., 1988).

Si l'infection survient plus tardivement, de nombreuses possibilités sont envisageables: le fœtus peut naître à terme mais infecté et immun, un avortement peut avoir lieu, de même que des momifications, des macérations, des mort-nés ou des agneaux nés faibles. Quand des pluripares avortent, *Toxoplasma gondii* n'est pas nécessairement présent chez tous les fœtus. Les brebis ayant déjà été exposées à *Toxoplasma gondii* avant ou pendant la dernière gestation sont normalement réfractaires à un nouvel avortement. Dans des conditions d'exposition endémique, les avortements toxoplasmiques sont observés chez les agnelles et les brebis de nouvellement introduites provenant d'un cheptel indemne.

Souvent, l'examen post mortem ne révèle aucune lésion macroscopique chez l'avorton. Dans un troupeau peuvent être observés des avortons avec un œdème sous cutané avec des épanchements clairs à colorés de sang dans les cavités, et des fœtus autolysés ou momifiés.

Parfois, des lésions peuvent être détectées sur les placentomes, avec des petits foyers blanchâtres éventuellement confluents. L'espace intercotylédonnaire de l'allantochorion reste normal. A l'analyse histopathologique, malgré des variations en fonction du stade pendant lequel l'infection a eu lieu, des lésions caractéristiques sont observées sur le placenta et le cerveau du fœtus (Owen

et coll., 1998 ; Weissmann, 2003). Sur le placenta, des petits foyers de nécrose et des dépôts minéraux sont observés à la surface des villosités cotylédonaires, avec parfois des foyers d'inflammation non suppuratives. Dans le cerveau, des foyers de gliose, avec une possible nécrose centrale sont souvent associés à une méningite lymphocytaire modérée. De plus, des foyers de leucomalacie peuvent être mis en évidence dans la région périventriculaire (Owen et coll., 1998). Des petits foyers d'infiltration par des cellules mononuclées peuvent également être observés dans d'autres organes comme le cœur, le foie ou le poumon. Parfois, quelques toxoplasmes intra ou extracellulaire sont visibles, le plus souvent à la périphérie des lésions de nécrose ou dans une villosité cotylédonaire en début d'infection, mais en périphérie des lésions cérébrales.

#### 1.1.4. DIAGNOSTIC

Des avortements en série, à tout stade de gestation, associés à la présence de chats peuvent orienter vers une suspicion de toxoplasmose.

Des foyers de nécrose sur des cotylédons rouge vif, des fœtus momifiés ou des foyers de nécrose dans le cerveau sont des signes lésionnels permettant de suspecter une toxoplasmose.

La mise en évidence de *Toxoplasma gondii* à partir de cotylédons placentaires, du fœtus (cerveau) ou d'écouvillons vaginaux, est possible par inoculation à la souris. Cette méthode de référence est cependant lente et coûteuse. Elle n'est donc pas faite en routine.

Les techniques immunohistochimiques peuvent également permettre d'observer les parasites, vivants ou morts, même dans les tissus décomposés. La PCR nichée, amplifiant les acides nucléiques du gène *Bl*, à partir de cotylédons placentaires ou encore de tissus fœtaux (cerveau, poumon, foie), permet d'obtenir une sensibilité équivalente à celle de l'inoculation à la souris, et se révèle être utilisables en routine (Pereira-Bueno et coll., 2004). Les limites de détection sont liées à des avortements très précoces après une contamination massive, à une distribution focale du parasite dans les tissus, ou bien à une destruction de l'ADN parasitaire dans des tissus très fortement autolysés (Owen et coll., 1998).

La sérologie représente le moyen de détection des avortements toxoplasmiques le plus utilisé.

Si des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* sont observés dans le sérum ou les épanchements

cavitaires chez l'avorton ou le nouveau-né, le diagnostic d'infection toxoplasmique est établi, les anticorps maternels ne franchissant pas la barrière placentaire. Leur absence n'écarte cependant pas la suspicion car leur production est fonction de l'âge à l'infection. De plus, la prise de colostrum empêche le diagnostic chez le jeune par le passage d'anticorps maternels. Une analyse sérologique trois mois après, donc après disparition des anticorps maternels chez les animaux sains, permet de statuer sur le niveau sanitaire.

Chez la brebis, l'absence d'anticorps permet d'écarter la toxoplasmose des hypothèses diagnostiques. La présence des anticorps peut être due à une contamination récente ou une infection chronique sans lien avec l'avortement. Trois possibilités permettent de dépasser ce problème (Jacquet, 2004):

Une cinétique d'anticorps avec élévation du titre d'anticorps entre les deux analyses lors d'infection récente, la mise en évidence d'immunoglobulines M spécifiques, enfin l'analyse de l'affinité des immunoglobulines G pour une protéine spécifique de *Toxoplasma gondii*, affinité qui augmente jusqu'à dix semaines post infection et qui restera élevée toute la vie de l'animal (Sager et coll., 2003); une faible affinité indique ainsi une infection récente.

De nombreuses techniques sérologiques sont utilisables en routine: immunofluorescence indirecte, agglutination au latex, hémagglutination indirecte ou ELISA, avec des résultats équivalents (Pereira-Bueno et coll., 2004). La variabilité individuelle implique de préconiser des prélèvements sur une dizaine de brebis pour comparaison.

### 1.1.5. TRAITEMENT

Les combinaisons sulfaméthazine-pyriméthamine ou sulfadiméthoxine-triméthoprime peuvent être utilisées lors de vague d'avortements à *Toxoplasma gondii* chez la brebis (Buxton et coll., 1993). Cependant, ces traitements ont une efficacité limitée.

Une chimio prévention à base de monensin (15 mg par animal) (Buxton et coll., 1988) ou de décoquetâtes (2 mg/kg PV) (Buxton et coll., 1993) peut prévenir l'infection à *Toxoplasma gondii*, seulement si elle est réalisée au moment de l'exposition (action intestinale), ce qui est difficile à

réaliser en pratique car elle devrait être faite tout au long de la gestation.

### 1.1.6. PROPHYLAXIE

#### 1.1.6.1. Sanitaire

La source principale d'infection pour les herbivores est la contamination de nourriture ou d'eau par des ookystes excrétés par les chats. Une défécation de chat pouvant contenir plus de dix millions d'ookystes, très résistants dans le milieu extérieur, le nombre de doses infectieuses excrétées se révèle énorme. La contamination de la nourriture, des aires de repos et des pâtures représente une menace pour les femelles gravides en fonction de la circulation et du nombre de chats présents sur l'exploitation (Jacquet, 2004). Un vaccin vivant à souche mutante est développé aux U.S.A. pour réduire l'excrétion des oocystes par les chats (Dubey, 1996). La diminution de la population des chats (par stérilisation des chattes) autour des bergeries, pâtures ou parcours permettrait également la diminution de la recontamination et de la prévalence de l'infection des brebis (Jacquet, 2004). Dans un troupeau séropositif à *Toxoplasma gondii* à environnement contaminé, le risque concerne surtout les agnelles pendant leur première gestation.

#### 1.1.6.2. Vaccination

La vaccination a d'abord reposé sur l'élaboration des vaccins à tachyzoïtes inactivés. L'échec relatif de ces préparations pourrait être lié à l'absence d'une stimulation suffisante de l'immunité cellulaire, qui a lieu lors d'infection naturelle. Depuis 1988, un vaccin vivant à base de tachyzoïtes à virulence atténuée a été commercialisé, d'abord en Nouvelle Zélande, puis en France sous le nom d'Ovilis Toxovax®. La capacité de former des kystes à bradyzoïtes a été perdue (Rosso, 1998). Une multiplication transitoire au site d'injection et dans le nœud lymphatique drainant, puis une disparition du parasite avec formation précoce d'anticorps sont observées lors de la vaccination. Ce vaccin entraîne une réponse cellulaire (Buxton et coll., 1988). Il permet au final de limiter le nombre d'avortements (Buxton et coll., 1993), et d'augmenter le nombre d'agneaux viables. Après dilution dans un solvant, une administration de 2 ml en intramusculaire est réalisée sur des animaux non gravides trois semaines minimum avant la mise à la reproduction. Il est recommandé de vacciner l'ensemble des animaux la première année, puis de vacciner seulement les animaux de renouvellement. Le vaccin est fragile et sa durée de conservation est limitée.

## 1.2. LA NEOSPOROSE

### 1.2.1. PRESENTATION GENERALE

La néosporose a été découverte en 1984 avec la description d'une nouvelle espèce, *Neosporacanim*.

Le chien est à la fois hôte intermédiaire et hôte définitif. Le chien serait un hôte définitif majeur de *Neospora caninum*. Les oocystes non sporulés sont excrétés dans les fèces et sporulent dans le milieu extérieur. Ils ressemblent morphologiquement aux oocystes de *Toxoplasma gondii* que l'on trouve dans les fèces de chat, ou à *Hammondia heydorni* dans les fèces de chien. Chez l'hôte intermédiaire, bovin, ovin ou chien, *Neospora caninum* évolue successivement sous forme de tachyzoïte puis de bradyzoïte (Dubey et coll., 2002). Les kystes à bradyzoïtes se retrouvent dans le tissu nerveux: système nerveux central, moelle épinière, nerfs périphériques. Ils ont été notés récemment dans les muscles de chiens et de vaches (Peters et coll., 2001).

Le parasite peut être transmis par voie transplacentaire et la transmission verticale est la voie de transmission majeure chez les ruminants. Les carnivores peuvent s'infecter par ingestion de tissus infectés (Dijkstra, 2002 ; Gondim et coll., 2002).

L'identification de *Neospora caninum* dans les fèces de chien n'est pas possible avec un simple examen microscopique. Des méthodes de détection génétique par méthode P.C.R. ont été développées pour différencier les oocystes de *Neospora caninum* et de *Hammondia heydorni* (Hill et coll., 2001 ; Slapeta et coll., 2002).

Les pertes économiques dues à la néosporose se chiffrent en millions d'euros, par pertes directes (perte de la valeur du fœtus) et indirectes (aides du vétérinaire, diagnostic, remise à la reproduction, possible perte du lait, réforme) (Hernandez et coll., 2001). De plus, aucun effet clinique n'a été formellement démontré sur des bovins de plus de deux mois d'âge.

### 1.2.2. EPIDEMIOLOGIE

Chez les ovins, la prévalence de la néosporose en exposition naturelle est peu documentée (Figliuolo et coll., 2004). Une étude en 2002 au Royaume Uni a montré que seulement 3 brebis

sur 660 ayant avorté avaient des anticorps contre *Neospora caninum* (Helmock et coll., 2002). Les brebis gravides sont susceptibles d'être infectées expérimentalement avec des tachyzoïtes (Rettinger et coll., 2004). Les moutons peuvent aussi être infectés oralement avec des oocystes (O'Handley et coll., 2002).

Pendant la gestation, *Neospora caninum* se transmet verticalement de la mère au fœtus. L'abattage sélectif des animaux séropositifs semble être la seule façon d'éviter la transmission vache-génisse. Des bouffées épidémiques d'avortements, associées à la séroconversion des femelles gravides, suggèrent une transmission de *Neospora caninum* à partir de l'hôte définitif.

La fréquence de l'infection naturelle du chien est inconnue. Les fœtus des vaches ayant avorté ne semblent pas être la source principale de l'infection des chiens ; la consommation des membranes placentaires pourrait être la source de l'infection.

La transmission de *Neospora caninum* de vache à vache en dehors de l'infection in utero semble très improbable. Le transfert d'embryon est reconnu comme une méthode de prévention contre la transmission de la maladie (Baillargeon et coll., 2001 ; Ortega-Mora et coll. 2003 ; Bielanski et coll., 2002). Malgré la détection possible de faibles quantités d'ADN parasite dans le sperme des taureaux infectés, la transmission sexuelle n'a pas été démontrée (Davison et coll., 2001).

### 1.2.3. PATHOGENIE

La pathogénie de l'infection par ingestion d'oocystes est peu connue. L'inoculation de tachyzoïtes de *Neospora caninum* par voie parentérale conduit à l'infection du fœtus dans les quatre semaines post inoculation, avec lésions du placenta, du système nerveux central et surtout encéphalite (lésion prédominante), et ce même à un stade de gestation précoce (Buxton et coll., 2002). Plus le fœtus est infecté tôt, plus ses chances de survie semblent faibles.

### 1.2.4. SIGNES CLINIQUES

Chez les bovins, des signes cliniques essentiellement nerveux ont été rapportés sur les animaux de moins de deux mois : troubles oculomoteurs, ataxie, perte du réflexe patellaire, de la proprioception... Les membres peuvent être fléchis ou hypertendus; il a été également observé des veaux hydrocéphales.

Chez le mouton, *Neospora caninum* a d'abord été diagnostiqué en Angleterre sur un agneau infecté congénital. L'agneau était né faible, ataxique et est mort une semaine après sa naissance. Par la suite, il a été rapporté un cas de néosporose ovine, au Japon, sur une brebis et ses deux agneaux: des encéphalites focales, avec des kystes à bradyzoïtes ont été observées sur les trois animaux (Koyama et coll., 2001).

Les avortements peuvent être épidémiques ou endémiques. Avec possibilité d'avortements répétés sur plusieurs gestations. En dehors de tout avortement, les anticorps augmentent quatre à cinq mois avant le part chez les vaches séropositives, faisant penser à la réactivation d'une infection latente ; le mécanisme est peu connu (Marquer et coll., 2000).

#### 1.2.5. DIAGNOSTIC

Les examens de laboratoire sont nécessaires pour diagnostiquer la néosporose (Marquer et coll., 2000). Lors d'avortement, le placenta est prélevé pour recherche du parasite (histologie, PCR). Les examens sérologiques sont pratiqués sur la mère et le nouveau-né avant prise colostrale ou l'avorton avec des techniques d'immunofluorescence indirecte (LFI), ELISA, d'agglutination.

Sur l'avorton, le cerveau doit être prélevé prioritairement, puis le cœur, les reins, le foie, les poumons et les muscles. *Neospora caninum* est mis en évidence par PCR, immunohistochimie. L'histochimie de l'encéphale est également utilisée pour détecter les lésions et/ou de parasite, sous réserve d'une absence d'autolyse du tissu nerveux.

De nombreuses études ont été réalisées pour optimiser les méthodes de diagnostic au laboratoire (Canada et coll., 2004 ; Chahan et coll., 2003).

#### 1.2.6. TRAITEMENT/PROPHYLAXIE

Actuellement, aucun traitement n'a démontré son efficacité, même si certaines molécules ont une activité contre les tachyzoïtes.

Seules des mesures préventives sont recommandées. Il faut protéger la nourriture et les sources de boisson destinées aux ruminants des animaux pouvant être de potentiels hôtes définitifs comme le chien. Dans les troupeaux indemnes, l'introduction de nouveaux animaux doit également faire

l'objet de précautions (statut sanitaire de l'élevage de provenance, contrôles sérologiques à l'introduction).

En troupeau contaminé, la destruction des placentas et des fœtus est indispensable. La prévention de la transmission verticale repose sur le dépistage exhaustif des animaux infectés, suivi idéalement de leur réforme et de la réforme de leurs descendants et/ou ascendants. Toutefois, lors de prévalence élevée, ces mesures sont concrètement difficiles à faire accepter par l'éleveur.

Le développement d'un vaccin efficace pour le contrôle de la néosporose pourrait être une avancée importante. Certains vaccins ont prouvé une protection contre la transmission verticale chez la souris (Figliuolo et coll., 2004). Peu d'expériences ont eu lieu chez les ruminants (Otranto et coll., 2003): chez la vache, une protection semble se développer, réduisant ou prévenant les avortements (Figliuolo et coll., 2004), mais cette protection semble plus efficace sur une infection à partir d'une source exogène qu'à partir d'une réinfection endogène, ce qui est problématique. Une expérience chez la brebis a montré qu'un vaccin tué, à partir de tachyzoïtes, stimule la réponse immunitaire humorale et prévient une transmission verticale du parasite (O'Handley et coll., 2003). Ce vaccin permet également de diminuer fortement la transmission ou la répétition d'avortements chez la brebis.

### 1.3. LE PARASITISME SANGUIN

Trois parasitoses sanguines ont été associées à des avortements: l'épérythrozonose à *Mycoplasma ovis* (ex-Eperythrozoon), l'anaplasmose à *Anaplasma ovis* et l'Ehrlichiose à *Anaplasma phagocytophilum*. Cette dernière, bien que mal connue, est une zoonose, présentant donc un intérêt du point de vue de la santé humaine.

Des similitudes existent entre ces parasites, sur le plan de l'épidémiologie, de la pathogénie et des signes cliniques. Nous allons tout d'abord étudier l'épérythrozonose, puis noter pour les maladies suivantes les points importants et les différences par rapport au premier parasite.

#### 1.3.1.ÉPERYHROZONOSE OVINE

L'épérythrozonose ovine est couramment asymptomatique, touchant les ovins et parfois les

caprins. Les signes cliniques, d'évolution subaiguë, sont caractérisés par de l'anémie, un ictère modéré, une hyperthermie irrégulière (Scott, 2003a), ainsi que de la faiblesse. L'agent pathogène, renommé récemment *Mycoplasma ovis*, est une bactérie érythrotrape qui peut être observée au microscope, après coloration de Giemsa, sous forme de petits coques, de bâtonnets ou d'anneaux, en surface des érythrocytes ou bien libres dans le plasma. Cette liaison avec le globule rouge étant faible, elle peut être rompue sans atteinte du globule rouge (Loubes, 1993). Il est souvent difficile de les différencier des artefacts dus à la coloration et au séchage.

#### 1.3.1.1. EPIDEMIOLOGIE

La répartition géographique est mondiale. L'infection est fréquente dans le bassin laitier de Roquefort. La maladie peut évoluer sous forme enzootique si elle est associée à de mauvaises conditions d'élevage (Daddow, 1979).

La maladie se transmet par exposition à du sang parasité. L'hôte naturel principal est le mouton, et tous les âges sont réceptifs. Cependant les formes cliniques se développent surtout sur les agneaux sevrés et les brebis en fin de gestation ou en lactation. Le stress joue un rôle important dans le déclenchement de la maladie chez les animaux porteurs. Les caprins ne sont que rarement atteints de signes cliniques (Mason et coll., 1991a).

La transmission naturelle semble être due aux insectes piqueurs comme les tiques ou les moustiques (Loubes, 1993). La dose minimale infectante serait d'un érythrocyte parasité. Les insectes piqueurs peuvent ainsi transférer entre deux animaux des doses infectantes élevées (Mason et coll., 1991b). La transmission iatrogène peut aussi être incriminée lors de l'utilisation de matériels souillés par du sang parasité. Enfin la pérennisation de l'infection dans le cheptel est surtout réalisée par la contamination transplacentaire.

#### 1.3.1.2. PATHOGENIE

Le plus souvent asymptomatique, l'infection latente se transforme en parasitisme lors d'un stress sur des animaux porteurs. Après inoculation, le parasite se multiplie dans les cellules primaires de la moelle osseuse, puis apparaît dans le sang périphérique (Scott, 2003a). Lors de signes cliniques, les deux formes du parasite (libre dans le plasma ou lié aux érythrocytes) sont présentes. Si la réponse immunitaire est forte la destruction des érythrocytes parasités dans la rate va induire une anémie transitoire régénérative ; l'hôte sera immunisé par la suite pendant toute sa

vie. Si la réponse immunitaire n'est pas suffisante, il y a persistance du parasite, et les signes cliniques peuvent apparaître quand la parasitémie n'est plus contrôlée. Des porteurs latents permettent une infection persistante dans le troupeau (Scott, 2003a).

Une immunité colostrale passive existerait, comme pour l'anaplasmose. La persistance de la parasitémie chez des agneaux nés de mère infectée serait due à la mauvaise immunité de la mère. L'essentiel de la protection immunitaire semble cependant être une immunité de prémunition, avec une possible apparition des signes cliniques lors de diminution de la résistance générale.

#### 1.3.1.3. SIGNES CLINIQUES

L'incubation, de 20 à 30 jours, est suivit par des symptômes d'anémie fébrile subaiguë ou chronique. L'hyperthermie (40,5 -41°C) est irrégulière. L'anémie, lente à apparaître, est d'évolution chronique, associé à un amaigrissement et à une toison fragile. L'évolution naturelle tend vers la guérison avec un équilibre parasite/hôte. Dans certains cas, les brebis mettent bas des mort-nés à terme ou avant termes. Les agneaux sont chétifs et anémiés (Daddow, 1979). Une mortalité importante est alors possible.

Les modifications hématologiques chez les agneaux nés infectés, sont une diminution de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, ainsi qu'une concentration d'hémoglobine inférieure à la normale. L'anémie est le plus souvent hypochrome. Le site de destruction des érythrocytes parasités serait intra ou extravasculaire suivant différentes observations (Sheriff, 1978 ; Sutton, 1979). Des modifications métaboliques peuvent être observées, avec diminution du pH sanguin et hypoglycémie (Burkhard et coll., 2004).

Les lésions sont celles d'une anémie avec sub-ictère inconstant et une splénomégalie parfois spectaculaire (Sutton, 1978), ainsi qu'un foie friable et décoloré. Les nœuds lymphatiques sont parfois hypertrophiés et hémorragiques, et dans les reins, l'accumulation d'hémosidérine est possible dans le cytoplasme des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux lors de parasitémie aiguë (Sutton, 1978).

#### 1.3.1.4. DIAGNOSTIC

L'anémie conduit à suspecter, entres autres causes, une parasitose sanguine.

Les signes lésionnels peuvent également orienter le diagnostic : agneaux chétifs, pâleur des

muqueuses, anémie, possible ictère, splénomégalie ou hypertrophie des nœuds lymphatiques.

Le diagnostic de laboratoire repose sur la mise en évidence des bactéries en périphérie des hématies sur frottis réalisé à une veine auriculaire ou sur du sang prélevé à la jugulaire. Les colorations de Wright-Giemsa ou à l'orange acridine sont utilisables (Gulland et coll., 1987).

#### 1.3.1.5. TRAITEMENT

L'oxytétracycline est active à 10 mg/kg de poids vif, trois jours de suite par voie parentérale. Il a aussi été préconisé l'utilisation de chlorpromazine, à la dose de 1 à 3 mg/kg de poids vif en intramusculaire profonde, deux fois à une semaine d'intervalle (Scott, 2003).

#### 1.3.1.6. PROPHYLAXIE

Un traitement métaphylactique à l'aide d'oxytétracycline longue action en intramusculaire, réalisé au 3<sup>ème</sup> mois de gestation éviterait une contamination transplacentaire des agneaux. De même, un traitement des agneaux de 10 à 20 jours d'âge éviterait l'expression de la maladie après le sevrage.

La prophylaxie hygiénique est représentée par une amélioration des conditions d'élevage (adaptation de l'alimentation en fonction du stade de gestation, lutte contre les maladies intercurrentes...).

### 1.3.2. ANAPLASMOSE OVINE

L'anaplasmose ovine est due à une rickettsie intra-érythrocytaire, transmise par les tiques : *Anaplasma ovis*, dans les régions chaudes (Afrique, Amérique du Nord et du Sud, Asie...) (Bell-Sakyl et coll., 2004 ; Camus, 2003).

#### 1.3.2.1. EPIDEMIOLOGIE

*Anaplasma ovis* est morphologiquement identique à *Anaplasma marginale* (inclusions en zone marginale dans le globule rouge). Aucune réaction sérologique ne peut les distinguer, bien qu'aucune protection croisée n'ait été établie (Camus, 2003 ; Splitter, 1956). L'expression clinique dépend des conditions d'élevage. Les symptômes ne sont observés que sur des animaux mal nourris, fortement parasités ou avec une diminution de l'immunité. De nombreuses espèces

de tiques sont incriminées ou soupçonnées dans la transmission de l'infection : *Rhipicephalus bursa*, *Dermacentor*, *Ixodes* (Camus, 2003)...La guérison clinique n'est cependant pas une guérison bactériologique, conduisant à des porteurs chroniques.

#### 1.3.2.2. PATHOGENIE –SIGNES CLINIQUES

La pathogénie est similaire à celle de l'épérythrozoonose, avec la même importance pour les facteurs de stress (conditions de vie, alimentation, conduite du troupeau...). *Anaplasma phagocytophilum* diminue l'apoptose des neutrophiles qu'elle a infectés, lui permettant de se multiplier dans des cellules dont la durée de vie est normalement faible (Scaife et coll., 2003).

Lors d'une forte parasitémie, la destruction des globules rouges va provoquer une anémie, associée à une légère hyperthermie, ainsi que des signes de fatigue et d'essoufflement.

A l'autopsie, la carcasse est pâle, légèrement ictérique, avec une hypertrophie du foie et de la vésicule biliaire, voire une atteinte des reins. Cependant, la mort est rare, et le retour à la normale est le plus souvent observé.

#### 1.3.2.3. DIAGNOSTIC

La distinction entre anaplasmose et épérythrozoonose, est difficile à réaliser sur les plans clinique et lésionnel. De plus, lors de phase chronique, la détection des parasites se révèle très difficile.

Le diagnostic de laboratoire pourra différencier les deux bactéries par observation des parasites, ou par utilisation de divers tests sérologiques (fixation du complément, immunofluorescence indirecte) ou encore par discrimination génétique (PCR) (Camus, 2003).

#### 1.3.2.4. TRAITEMENT-PROPHYLAXIE

L'utilisation de tétracycline, aux doses de 10 mg/kg, trois jours consécutifs, permet un traitement efficace de l'anaplasmose.

La prophylaxie contre *Anaplasma ovis* est strictement identique à celle contre *Eperythrozoonovis*: maîtrise des conditions d'élevage, maîtrise des tiques et des diptères piqueurs.

#### 1.3.3. EHRLICHIOSE A ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM

L'Ehrlichiose ovine est due à *Anaplasma phagocytophilum*, anciennement appelé *Erhlichia*

phagocytophilum. *Anaplasma phagocytophilum* est une bactérie intracellulaire qui infecte les granulocytes neutrophiles des petits ruminants, et qui est transmise par des tiques du genre *Ixodes*. Les caprins sont moins atteints cliniquement que les ovins. La possibilité de transmission à l'homme a conduit la mise en place de nombreuses recherches.

*Anaplasma phagocytophilum* (anciennement *Ehrlichia phagocytophila*), présente aux Etats-Unis et en Europe de l'ouest (Chen et coll., 1994), provoquant la Tick-borne Fever (TBF) peut également toucher le mouton, mais aussi l'homme, avec une cible intra- granulocytaire et parfois intra-monocytaire (Woldehiwet, 1987)

#### 1.3.3.1. EPIDEMIOLOGIE

Pour *Anaplasma phagocytophilum*, le rôle d'*Ixodes ricinus* comme vecteur a été prouvé dans la transmission de la maladie du mouton à l'homme (Ogden et coll., 2003). Le spectre d'hôte de cette bactérie est large avec contamination des chats, des chiens, des vaches ou encore des chevaux (Engwall et coll., 1996). L'infection moutonnetique dépend, tout comme pour l'épérythrozonose de différents facteurs comme le niveau de bactériémie, le nombre de cellules infectées, la résistance de l'organisme à l'infection et la dose infectante.

#### 1.3.3.2. PATHOGENIE-SIGNES CLINIQUES

Une sensibilité accrue aux maladies intercurrentes a été prouvée chez les animaux infectés par *Anaplasma phagocytophilum* (Stuenkel et coll. 2003). De plus, des études ont suggéré un mécanisme immunopathologique pour l'installation des lésions (Martin et coll., 2001).

#### 1.3.3.3. DIAGNOSTIC-TRAITEMENT-PROPHYLAXIE

Le diagnostic différentiel serait impossible par rapport aux autres causes de fièvre subaiguë. La coloration de Giemsa serait ainsi la seule méthode de distinction de l'Ehrlichiose : le frottis sanguins permettrait d'observer des inclusions intra cytoplasmiques à l'intérieur des monocytes.

Un traitement à base de tétracycline, permet de diminuer le nombre de monocytes infectés chez les animaux malades.

Les mêmes mesures de prophylaxie que pour l'épérythrozonose ou l'anaplasmose peuvent être envisagées pour diminuer l'incidence de la maladie : maîtrise des conditions d'élevage et maîtrise des tiques et des diptères piqueurs.

## 2. LES CAUSE ALIMENTAIRES

### 2.1. DESEQUILIBRE ALIMENTAIRE

#### 2.1.1. APPORTS ENERGETIQUES

Le flushing consiste à augmenter le niveau énergétique de la ration deux semaines avant la lutte afin de favoriser la prise de poids. Le flushing peut augmenter le taux d'agnelage de 10 à 20%. Les brebis répondant le mieux à cette technique sont les brebis maigres, alors que les brebis grasses n'en profitent pas du tout. Le flushing peut être réalisé au pâturage (herbage de bonne qualité) ou en bergerie avec un apport supplémentaire de céréales. Le maintien des apports énergétiques après la lutte permet d'influencer favorablement la survie de l'embryon pendant le début de la gestation.

Pendant les 4 à 6 semaines avant agnelage, la supplémentation alimentaire permet de couvrir la croissance rapide du fœtus, les deux tiers du poids total de l'agneau étant acquis pendant les six dernières semaines de gestation.

#### 2.1.2. DEFFICIT ENERGETIQUE

Un déficit énergétique entraîne un état de dénutrition pendant lequel les grandes fonctions de l'organisme sont plus ou moins altérées. Ce déficit peut survenir soit par insuffisance d'apport, soit par mauvaise assimilation, lors de lésions digestives étendues par exemple.

-Effet sur la brebis

Des études sur des brebis ont montré une altération de l'axe hypothalamo- hypophysaire due à la sous alimentation, conduisant à une diminution du nombre de fœtus ainsi qu'une diminution du temps de la gestation, dues à (Edwards et coll., 2002). D'autres études semblent plus pencher vers une action directe sur les ovaires de la sous-alimentation (Borwick et coll., 2003).

Le placenta est une plateforme d'échange entre la mère et son ou ses fœtus. Lors de sous-alimentation, la vascularisation du placenta diminue ainsi que le nombre de récepteurs à IGF

(Insuline Growth Factor) des placentomes (Redmer et coll., 2004). L'augmentation de production d'UTMP (Uterine Milk Protein) par les glandes de l'endomètre modifie alors la croissance du placenta. La diminution de vascularisation du placenta a un effet dramatique sur la croissance et le développement du fœtus, et s'accompagne de mortinatalité et de morbinatalité en début de gestation (Redmer et coll., 2004). Au total, les placentomes sont de taille réduite chez les brebis sous- alimentées (Osgerby et coll., 2003a).

La sous-alimentation joue également un rôle dans le comportement maternel : ainsi, l'attachement des brebis à leurs agneaux est diminué et l'apprentissage de l'agneau est ralenti (Dwyer et coll., 2003)

-Effet sur le fœtus :

Chez le fœtus, l'altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire provoquerait une diminution de la vitesse de croissance, diminuant (Edwards et coll., 2002) ou non (Bloomfield et coll., 2003) le poids à la naissance, suivant les expériences menées. Une diminution de production de l'ARN messager codant pour la CRH (Corticotropin Releasing Hormone) au niveau de l'hypothalamus (Hawkins et coll., 2001) et une augmentation de la concentration plasmatique d'ACTH (Edwards et coll., 2002) chez le fœtus sont deux champs d'études actuellement en cours pour expliquer les altérations de croissance du fœtus et l'arrêt de gestation de la brebis.

La maturation des organes fœtaux est altérée : cerveau, thymus, cœur, reins, pancréas, intestins (Osgerby et coll., 2002 ; Oliver et coll., 2001); cette atteinte du développement génère ainsi des troubles fonctionnels et lésionnels, avec par exemple une hypertrophie cardiaque, une augmentation du poids du foie et un retard de croissance (Vonnahme et coll., 2003).

De plus, la sous-alimentation des brebis gravides peut avoir des conséquences différées et provoquer des troubles de reproduction chez les futurs reproducteurs. La diminution du développement des testicules, et ses conséquences sur la fertilité (Alejandro et coll, 2002), est contestée (Rae et coll., 2002). En revanche, chez les femelles, le développement des ovaires et des follicules est retardé (Rae et coll, 2001), avec une diminution ultérieure du taux d'ovulation, sans rapport avec une altération du profil des hormones sexuelles (Rae et coll., 2002).

### 2.1.3. EXCES D'ENERGIE

L'excès d'énergie semble tout aussi néfaste pour la fonction de reproduction que la carence. Le dépassement excessif des apports par rapport aux besoins a des conséquences négatives sur la fécondité, avec l'apparition du syndrome de la brebis grasse.

-Effet sur la brebis

L'excès d'énergie entraîne un état hypohormonal chez la brebis, avec d'éventuelles chaleurs silencieuses ou retardées. L'excès énergétique provoque une diminution de production de LH, entravant alors la nidation du fœtus par envahissement excessif de l'endomètre par les adipocytes.

Lors d'une suralimentation (alimentation très riche donnée ad libitum), on note une diminution d'expression des facteurs antigéniques du placenta, de même que des facteurs de perméabilité vasculaire ; de même, chez les antennes, une suralimentation entraîne une suppression de la prolifération des cellules placentaires et de la vascularité de ce placenta, par diminution de production à la fois des facteurs et des récepteurs impliqués dans la formation du placenta (Redmer et coll., 2004).

Le poids général du placenta est supérieur à la normale chez les brebis grasses ( $EC > 4$ ). Cependant, le poids moyen des placentomes est plus faible que chez les brebis à état corporel correct. Une modification d'expression des récepteurs d'IGF au niveau des placentomes et de l'endomètre intercotylédonnaire en serait la cause ; l'insulinémie est plus élevée chez les brebis très grasses, associée à une faible expression des récepteurs à IGF sur les placentomes, de même qu'à une faible production d'UTMP (Osgerby et coll., 2003a ; Osgerby et coll. 2003b).

-Effet sur le fœtus :

Le poids fœtal, le rapport entre ce poids et la taille de la symphyse pelvienne, sont supérieurs à la normale chez les brebis grasses.

Lors de la gestation de brebis suralimentées, l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus est affecté de la même façon. Des études ont montré une influence néfaste de cet excès d'énergie sur le développement ultérieur des ovaires des fœtus femelles (Da Silva et coll. 2002).

## 2.2. NUTRITION AZOTEE

### 2.2.1. CARENCE D'APPORT AZOTEE

L'importance des apports azotés pour la reproduction s'explique par l'action directe des protéines sur la production de certaines hormones dans l'organisme : une augmentation de l'apport azoté dans l'alimentation permet une augmentation plasmatique des concentrations en GnRH, FSH et androstène-dione, mais pas en LH, au moment de la lutéolyse. L'élévation du taux d'ovulation s'effectue par paliers, contrairement à l'augmentation linéaire observée lors d'un apport énergétique (Butler W.R., 1998 ; Njoya et coll., 1994). Un apport en protéine digestible supérieur à 125g par jour permet une augmentation du taux d'ovulation de 20 % (Smith J.F., 1988). Un flushing chez des brebis qui n'entraîne pas une élévation du taux d'ovulation significatif par rapport à une gestion de l'alimentation sans flushing, s'explique soit par un apport azoté globalement insuffisant dans la ration, soit par un apport insuffisant en protéines digestibles (Smith J.F., 1988).

Une chute de l'apport azoté chez les femelles gravides en début de gestation implique une résorption des fœtus. Pendant la gestation, cette carence induit une atteinte des fonctions vitales du fœtus, avec retard de croissance du thymus, du foie, de la rate et de la thyroïde, ainsi que la différenciation cellulaire au niveau de l'intestin grêle, des follicules laineux et des muscles squelettiques. De plus, une restriction protéique pendant le dernier tiers de la gestation et autour de l'agnelage, impliquerait une modification des systèmes fœtaux cardiovasculaires et endocriniens, en particulier au niveau des hormones de croissance, avec perturbation de la croissance (Nishina H. et coll., 2003). Une carence d'apport en protéines durant la gestation peut donc troubler la croissance fœtale et même limiter la viabilité du fœtus, expliquant une augmentation du nombre de prématurés, une forte diminution du poids à la naissance ou encore une forte mortalité des nouveau-nés.

### 2.2.2. EXCES D'APPORT AZOTEE

L'excès d'azote a un caractère nocif lorsqu'il est trop important. Un excès d'azote peut avoir pour origine l'ingestion excessive d'azote dégradable dans le rumen, sans apport simultané d'énergie fermentescible.

Cet excès azoté entraîne des conséquences sur le tractus génital et la capacité de reproduction des animaux. La diminution du pH utérin qui en résulte affecte la survie des spermatozoïdes par atteinte de leur motilité (Elrod C.C. et coll. 1993). L'activité des ovaires est affectée, avec une diminution de la capacité de développement des oocystes (Garcia-Bojalil C.M. et coll., 1998). La concentration en progestérone diminue (Garcia-Bojalil C.M. et coll., 1998) et la sécrétion en

PGF2a augmente (Butler W.R., 1998). Une diminution de la concentration en magnésium, potassium, phosphore et zinc dans le tractus génital est également observée (Kaur H. et coll., 1995).

L'ensemble de ces modifications entraîne une diminution du taux de fertilité.

Un excès azoté, en particulier quand l'azote absorbé est facilement dégradable, provoque des avortements le plus souvent précoces, c'est-à-dire dans le premier mois de gestation (Norton J.H. et coll., 1990 ; Grancher D. et coll., 1994).

### 2.2.3. IMPORTANCE DE L'EAU

La qualité de l'eau pourrait être à prendre en compte comme un éventuel facteur de risque de l'infertilité ovine. La qualité de l'eau est évaluée selon des critères chimiques, microbiologiques et organoleptiques. Des critères physiques tels que la conductivité ou la turbidité sont d'autres critères étudiés en routine.

Les seuils pour les pesticides sont de 0.03 µg/L sauf l'aldrine, la dieldrine, l'hépatochlore, et l'hépatochloroépoxydes, qui sont interdits.

Les critères microbiologiques de potabilité sont représentés par un maximum de dix colonies/ml de germes totaux, et par l'absence de coliformes totaux ou fécaux, de streptocoques fécaux, de clostridies sulfitoréductrices, de staphylocoques pathogènes et de salmonelles (Joncour, 1998b).

Les critères organoleptiques sont enfin la couleur, la saveur ou l'odeur, critères beaucoup plus objectifs que les précédents. L'ensemble de ces critères définit la potabilité de l'eau. Tous ces critères sont donc à prendre en compte, en association avec l'alimentation fourragère et ses éventuelles carences.

### 2.3. CARENCE EN IODE

L'iode agit sur le fonctionnement de la glande thyroïde et donc de la production des différentes hormones thyroïdiennes. Des échecs de reproduction ont été imputés à une déficience d'iode. Ainsi, en Italie, la complémentation en iode des brebis, mais aussi des béliers, a permis la restauration d'un taux de fertilité correct, et la diminution de la mortalité des agneaux (Ferri et coll., 2003). L'importance de la carence subclinique en iode doit également être prise en compte, par la mortalité néonatale importante qu'elle engendre.

La carence en iode peut être due soit à un déficit d'apport primaire, soit à un déficit d'apport secondaire à un excès d'apport de calcium.

### 2.3.1. EPIDEMIOLOGIE-CIRCONSTANCE D'APPARITION

La carence en iode est due à un déficit primaire de la ration traduisant de faibles concentrations dans le sol.

Les sols et la situation géographique sont des facteurs importants de la variation du taux d'iode dans les pâtures et l'eau. Les régions proches d'une zone océanique présentent des sols correctement approvisionnés en iode par les vents marins. La faculté des sols à retenir l'iode par filtration de l'eau de pluie, est également à variable suivant les régions. Enfin, une forte composition des sols en calcium entraîne une moins bonne absorption de l'iode au niveau de l'intestin.

L'eau, surtout si elle est très minéralisée, peut également jouer dans l'assimilation de l'iode. Ainsi, l'abreuvement des animaux par des eaux usées peut être une cause d'apparition de carence en iode, par sa contamination bactérienne. Les eaux de pluie peuvent lessiver le sol et l'humus des minéraux comme l'iode.

Une carence en iode peut également apparaître dans un élevage dont la ration contient certaines plantes et herbes à substances goitrigènes (Barberan et coll., 1987 ; David, 1976).

### 2.3.2. PATHOGENIE

Une carence primaire en iode provoque une diminution de production de la thyroxine et donc une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire pour la production d'hormones hydrotropiques. Cette stimulation entraîne une hyperplasie du tissu thyroïdien et une augmentation de la taille de la glande, formant ainsi le goitre.

Des substances antithyroïdiennes agissent par blocage de la captation d'iode sur la thyroïde (Thio cyanate et nitrates des crucifères ou des légumineuses) ou par blocage de la fixation d'iode aux résidus tyronine (thio-uracile des crucifères). Des glycosides cyanogénétiques sont également présents dans le chou, le trèfle blanc ou le trèfle rampant.

L'iode, via les hormones thyroïdiennes, agit sur le développement du cerveau fœtal. Une carence de la mère provoque une atteinte cérébrale du fœtus quand elle a lieu à partir du 70<sup>ème</sup> jour de gestation. Ceci s'explique par un hypothyroïdisme fœtal, conséquence de l'hypothyroïdisme maternel. Un défaut de production de laine et un retard de croissance peuvent également être notés (Hetzl et coll., 1989). Les hormones thyroïdiennes interviennent également pour produire le surfactant pulmonaire, ce qui peut influencer également sur la viabilité du nouveau-né.

### 2.3.3. SIGNES CLINIQUES

Une carence en iode peut se traduire par des agneaux faibles, avec retard de croissance important et mortalité post-natale (Mc Coy et coll., 1997). De plus, la carence en iode provoque une diminution de la résistance au froid des nouveaux nés (Mee et coll., 1995). Une alopecie partielle ou totale est notable, avec une augmentation palpable de la taille de la thyroïde. Une impossibilité de se tenir debout ou une hyper extension des membres, font également partie du tableau clinique d'une carence en iode chez l'agneau.

Chez le mouton adulte, l'atteinte de la fonction de reproduction est une des manifestations majeures de la carence en iode ; le développement fœtal peut s'arrêter à tout moment, avec mortalité embryonnaire précoce, résorption, avortement, mort-nés ou naissance d'agneaux faibles, chétifs (Smith et coll., 1992).

De l'infertilité peut être imputable à une carence en iode, avec des cycles ovariens irréguliers ou une suppression d'œstrus. Le mâle peut également être affecté, avec une diminution de la libido et une diminution de la qualité de la semence (McCoy et coll., 1997).

### 2.3.4. DIAGNOSTIC

La carence en iode est facile à suspecter lors de goitre (Wilsmore, 1982). Cependant, une cause génétique est possible lors de goitre (Wilsmore, 1982). Les modifications macroscopiques et histologiques de la thyroïde peuvent également fournir des arguments de suspicion.

Chez la brebis, une concentration de protéine de transport de 2.4-14pg/100mL dans le plasma, de même qu'un lait avec une concentration en iode de plus de 8pg/L sont considérées comme normales (absence de carence) (Smith, 2000).

La concentration en T4 plasmatique (seuil à 50nmol/L) varie selon de nombreux facteurs environnementaux (température...) et métaboliques (carence alimentaire...), ce qui limite son utilisation pour dépister une carence en iode chez l'agneau. De même, la concentration en cholestérol est utilisée chez l'homme, mais pas chez l'animal. De nombreuses méthodes existent pour mesurer l'iode chez l'homme, et leur transposition chez l'animal pourrait permettre le développement d'analyses sur le sérum ou l'urine (Rendl et coll., 1998).

Lors de carence en iode, le poids et la taille de la thyroïde sont augmentés (plus de 2 grammes). La concentration en iode dans la thyroïde de l'animal permet de définir son statut en iode, avec un seuil limite de 0.1% d'iode/ poids sec. Une absence de centre d'ossification de la partie centrale des tarses peut également être notée chez des agneaux présentant une carence en iode (Smith J.A. et coll., 1992).

### 2.3.5. TRAITEMENT-CONTROLE

Lors de carence en iode, la métaphylaxie par administration d'iode à l'ensemble des animaux permet de maîtriser les signes cliniques : un traitement à base d'iodure de potassium (280mg) ou d'iodate de potassium (370mg) par voie sous cutanée permet d'améliorer les performances de fertilité (Ferri et coll., 2003 ; Mee et coll., 1995).

La prévention de carence chez les brebis gestantes se compose de complémentation orale par des granulés ou des blocs à lécher lorsque l'alimentation est carencée (alimentation à base de chou par exemple). Un traitement composé de deux injections par voie sous-cutanée d'iodure de potassium (280mg) ou d'iodate de potassium (370mg), pendant le 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> mois de gestation, est difficilement envisageable car inadapté au conduite d'élevage. Individuellement, l'application de 2mL de teinture d'iode sur le flanc peut également être envisagée

## 2.4- INTOXICATION AU COUMESTROL

### 2.4.1. PRESENTATION GENERALE-ECOLOGIE

Les œstrogènes sont des composés stéroïdes. Le principal œstrogène naturel dans la plupart des espèces animales est le 17 $\beta$ -œstradiol.

De nombreuses plantes produisent des composés, comme les isoflavones ou le coumestrol, qui possèdent une activité oestrogénique, d'où le terme de phytoestrogènes. En France, de fortes concentrations de coumestrol dans l'alimentation ont été associées à des troubles de la reproduction chez les ovins, les bovins, les caprins et les lapins.

Des mycotoxicoses sub-cliniques semblent largement répandues sur le territoire (Le Bars et coll., 1996). Le coumestrol est à différencier des isoflavones : son activité oestrogénique est supérieure à ces dernières, il n'est pas désactivé dans le rumen et il circule dans le plasma sous deux formes, libre et conjugué.

Les mycotoxines sont élaborées par des champignons lors de quatre processus différents mettant en jeu respectivement le métabolisme secondaire fongique, la bioconversion de composés végétaux (dicoumarol), la réaction de la plante à des agressions (coumestrol), ou l'association plante-champignons (cas des champignons endophytes).

Le métabolisme primaire est commun à toutes les espèces fongiques et se rapproche des voies métaboliques générales de synthèse et de catabolisme des glucides, lipides et protéines. Le métabolisme secondaire, lui, n'est pas lié à la croissance cellulaire mais répond à des signaux issus de l'environnement du champignon. Le métabolisme secondaire peut être spécifique d'une espèce, voire d'une souche fongique et de ses caractéristiques génétiques.

La contamination fongique des plantes et la synthèse de toxines dépendent de conditions environnementales : état sanitaire de la plante précédant une récolte, conditions météorologiques, techniques de récolte, délais et conditions hydro-thermiques avant la stabilisation pour une bonne conservation.

#### 2.4.2. EPIDEMIOLOGIE

Le coumestrol est produit par certains champignons parasites de la luzerne, comme *Asochyta* ou encore *Uromyces stratus*. Dans une plante saine, la concentration de coumestrol ne dépasse pas 1 à 5 mg/kg de matière sèche. Lors de parasitisme de la plante par ces champignons la concentration de coumestrol peut atteindre 300mg/kg de matière sèche (Le Bars et coll., 1990).

Ces champignons se multiplient préférentiellement par temps humides avec une saisonnalité marquée surtout en fin d'été, début d'automne, lors de la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> coupe.

De nombreux facteurs environnementaux (humidité, âge de la plante, quantité de fertilisant, température, lieu de production, type de coupe, stade de maturité lors de la récolte, parasitisme) jouent sur la concentration en coumestrol de la luzerne (Yiannikouris et coll., 2002). Le trèfle blanc peut également être parasité, et produit alors plus de coumestrol que lors de parasitisme de la luzerne.

Le séchage des fourrages au champ contribuerait à réduire leur teneur en phytoestrogènes (Adams et coll., 1994).

Les conditions de milieu dans les bons ensilages ne sont pas favorables au développement de moisissures. La présence d'oxygène dans le front d'attaque ou dans le silo peut cependant favoriser une éventuelle implantation de champignons.

La conservation des fourrages en balles rondes enrubannées qui s'est développée au cours de la dernière décennie, n'a pas fait l'objet d'études mycologiques ou toxicologiques poussées. Toutefois, un travail réalisé en Italie indique que les fourrages de prairie naturelle ou de luzerne conservés sous cette forme ont un niveau de contamination en mycotoxines supérieur à celui des foin (Tomasiet al 1999).

Le parasitisme fongique n'est pas le seul responsable d'une accumulation de coumestrol. Ainsi, une infestation par les larves d'insectes (phytonomes) a induit une multiplication par 10 de la concentration en coumestrol de la luzerne; cette infestation a lieu pendant le printemps (Le Bars et coll., 1990).

### 2.4.3. PATHOGENIE

Les phytoestrogènes comme l'isoflavones ou le coumestrol possèdent une structure chimique semblable à l'œstradiol produit par les ovaires. Cette caractéristique leur permet de se lier aux récepteurs d'œstrogènes endogènes de type  $\alpha$  ou  $\beta$ . Même si les phytoestrogènes miment l'action de l'œstradiol, leur activité œstrogénique est beaucoup plus faible. La consommation de coumestrol ou d'isoflavones a une action sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique (Whitten et coll., 1995). La consommation de coumestrol diminue la production d'hormone LH induite par GnRH (Hughes, 1987-1988). Les isoflavones et le coumestrol agissent comme compétiteur de l'œstradiol. L'affinité des isoflavones pour les récepteurs est identique à celle de l'œstradiol, alors que l'affinité du coumestrol est plus importante que celle de l'œstradiol (Morito et coll., 2002). Le mode d'action du coumestrol est spécifique du

tissu atteint, et il semblerait que le métabolisme du coumestrol influe sur ses effets dans l'organisme (Patisaul et coll., 1999).

Les phytoestrogènes sont métabolisés, chez les brebis, par les micro-organismes du rumen, et la détermination de l'activité oestrogénique des fourrages, est liée à leur destin métabolique (Adams et coll., 1994).

Les moutons sont plus vulnérables aux phytoestrogènes car leur concentration oestrogénique endogène est plus faible que celles des autres ruminants. De plus, la concentration des récepteurs d'œstradiol dans l'utérus de la brebis est deux à quatre fois plus élevée que chez la vache (James et coll., 1992).

#### 2.4.4. SIGNES CLINIQUES

Chez les ovins, trois principales conséquences seraient liées à la consommation de fourrage contenant des phytoestrogènes. La maladie du trèfle, provoquée par l'action d'une isoflavone, provoque prolapsus utérins, dystocies, chute du taux d'agnelage et métrites. La consommation de coumestrol provoque une infertilité temporaire ou permanente (Adams, 1995a). La dose de mycotoxines ingérées, le nombre de toxines présentes, la durée d'exposition et l'état sanitaire de l'animal influent sur les effets biologiques.

L'infertilité temporaire est observée chez les brebis en pleine saison d'accouplements, quand les animaux se retrouvent sur des pâturages à fortes concentrations oestrogéniques. Les taux d'ovulation et de conception chutent. D'autres effets ont été observés : échec des premières fécondations, faible activité ovarienne avec diminution des follicules, accroissement du poids de l'utérus. Un gonflement de la vulve, avec œdème et développement marqué de la mamelle ont également été rapportés (Adams, 1995b). Cependant, ces signes cliniques peuvent passer totalement inaperçus, et seules la diminution du nombre d'agneaux et une augmentation du taux de brebis non-gravides peuvent alerter l'éleveur de façon différée.

Ces changements sont imputables à l'action des œstrogènes (ou l'activation des récepteurs à œstrogènes) sur l'hypophyse et les ovaires (Adams, 1990). L'interaction entre différents facteurs peut moduler l'apparition des différents signes cliniques : le stade de la période d'accouplement, le poids de la brebis. Le bélier peut également être atteint, avec une chute de production de sperme.

L'infertilité permanente, plus rare, proviendrait d'une mise en contact prolongée entre les phytoestrogènes et les animaux. Les signes d'œstrus et l'ovulation sont normaux. Le mucus cervical est moins élastique et moins visqueux que la normale. La migration des spermatozoïdes dans l'utérus s'en trouve donc perturbée. De plus, les replis du col de l'utérus sont plus épais, fusionnant ensemble, le col se raccourcit et s'élargit, tout le tractus génital s'allonge. Le fonctionnement du tractus génital est donc altéré (Adams, 1995a).

#### 2.4.5. DIAGNOSTIC

L'intoxication au coumestrol est diagnostiquée selon un schéma classique anamnèse, signes cliniques évocateurs, détection des spores ou des toxines. L'analyse de l'alimentation, doit être faite de manière rigoureuse. Les concentrations de coumestrol dans les fourrages ingérés sont très variables. Les différents modes de conservation des fourrages peuvent diminuer (ensilage) ou conserver (enrubannage) le taux de coumestrol (Le Bars et coll., 1990). De nombreuses techniques ont été développées pour identifier et quantifier la contamination de la luzerne (spectrophotométrie, spectrofluorodensitométrie, chromatographie, extraction- purification) avec des spécificités et des sensibilités variables (Le Bars et coll., 1984).

Des techniques adaptées à l'animal pour détecter une quantité anormalement élevée de coumestrol sont en cours d'évaluation. : La chromatographie liquide est développée de manière de plus en plus précise pour identifier les phytoestrogènes chez les bovins, à partir du lait (Antignac et coll., 2003), ou à partir du plasma sanguin et de l'urine (Lundh et coll., 1988).

#### 2.4.6. TRAITEMENT-PREVENTION

L'infertilité temporaire peut être résolue facilement en 4 à 6 semaines, en déplaçant simplement les animaux sur des pâturages ne contenant pas des fourrages à activité oestrogénique élevée. Pour ce qui est de l'infertilité permanente, les dégâts causés semblent irréversibles.

Un traitement progestatif peut être mis en place, avec succès si la dose ingérée n'est pas trop importante, donc utilisable seulement pour l'infertilité temporaire. La progestérone est administrée par injection intramusculaire, 75 à 100 mg par adulte, une fois par semaine, et ce trois à quatre semaines durant. Un implant de progestatif retard ou une éponge vaginale laissée pendant deux à trois semaines, peuvent remplacer les injections (Poncelet, 1994).

La prophylaxie consiste à prévenir l'accumulation de coumestrol dans les pâtures, par le maintien de l'intégrité physique des grains des céréales dans le but de limiter l'accès aux nutriments qu'ils contiennent, et par une maîtrise stricte des conditions environnementales telles que l'humidité, l'oxygène et la température. L'utilisation d'agents antifongiques (acide propionique par exemple) peut apporter une garantie complémentaire lorsqu'un risque prévisible existe. Une élimination des aliments ayant une trop forte concentration en coumestrol devra être réalisée.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

Les maladies abortives d'origine infectieuse ou parasitaire occasionnent des pertes économiques sévères, ayant à la fois des effets directs sur les animaux (avortements, stérilité, diminution de la production laitière) et des effets indirects sur les productions animales tels que le coût des interventions vétérinaires et de la reconstitution des cheptels. Leur étude et leur prophylaxie trouvent aussi leur importance dans le risque sanitaire pour la santé publique lorsqu'il s'agit de zoonoses, à l'exemple de la toxoplasmose, de la brucellose

Ou encore de la fièvre Q.

### -ASPECTS RELATIFS A LA SANTE PUBLIQUE

(La plupart des causes d'avortement sont susceptibles d'être transmises aux humains.)

La transmission de la campylobactériose aux humains se fait voie orale. Il est donc très important de prendre des mesures d'hygiène suffisantes pour éviter que les tissus placentaire et fœtaux ou les matières fécales des brebis ne viennent en contact, avec les muqueuses de la bouche. Chez les humains, la maladie se manifeste par une gastro-entérite.

Lorsqu'il est présent dans les tissus placentaires et fœtaux, l'agent de la toxoplasmose est sous sa forme libre. Bien que cette forme soit peu résistante dans l'environnement, il est important que ces tissus ne soient pas manipulés par les femmes enceintes. Ces dernières sont aussi à risque lorsqu'il y a des cas de chlamydiose et de fièvre Q DANS l'élevage. Elles doivent éviter toute proximité ou contact avec des fœtus ovins, les tissus placentaires ou les brebis qui ont avorté. Chez les humains en général ; la transmission de ces deux infections se fait par l'inhalation d'aérosols infectés. Elles se manifestent la plupart du temps par un syndrome grippal. Les personnes affectées de la fièvre Q présentaient souvent des maux de tête sévères et persistent de même qu'une atteinte pulmonaire. La fièvre Q est par ailleurs une zoonose particulièrement importante.

Même si *BRUCELLA* sp. Est reconnue comme un agent de zoonose important, il faut souligner qu'aucun cas d'infection à *B. ovis* n'a été rapporté chez les humains dans littérature scientifique.

La néosporose n'a pas encore été rapportée chez les humains. Quant à la listériose, elle peut être transmise par contact direct avec les tissus placentaires et fœtaux et constitue un risque pour les femmes enceintes. On retrouve aussi l'agent de la listériose dans l'environnement et, le plus souvent, il est transmis à la suite de l'ingestion d'aliments d'origine végétale ou même de lait cru. Enfin, la leptospirose est aussi une zoonose à considérer. Toutefois, cette maladie n'est pas diagnostiquée fréquemment dans les élevages ovins.

Le port des gants est de rigueur dans tous les cas d'avortement. De plus les placentas et les avortons doivent être éliminés afin d'éviter que d'autres sujets de l'élevage ou d'autres espèces d'animaux (chats, chiens, oiseaux et rats) ne s'infectent et n'agissent à leur tour comme vecteurs.

## LORS D'AVORTEMENT OU DANS LE CADRE DE LEUR PREVENTION, LES MESURES SUIVANTES DEVRAIENT ETRE ENTREPRISES

- instituer un programme de quarantaine de 30 jours lord d'achats de nouveau sujet.
- maintenir un état de chair adéquat en fonction des stades de production et s'assuréed'un apport constant de macro et microéléments.
- lors de diagnostic établi, la vaccination pourraitêtreenvisagée en début et mi- gestation. Notons que lors d'une première vaccination, le rappel est essentiel et il ne faut pas oublier les risques associés a l'utilisation d'un vaccin tue.
- afin de prévenir les risques d'avortement et selon les agents suspects, un supplément contenant de la chlorotétracycline (200-400 mg/tête/jour) à partir du 2 ou 3 mois de gestation, du monensin (15 mg/tête /JOUR) ou du décoquinate (2 mg/kg de poids vif) pourraient être envisage durant la gestation.
- s'assure que les sources d'aliments et d'eau ne sont pas contaminées d'excréments d'autres espèces animales.
- ne jamais nourrir sur le sol.
- ne pas mélanger les antenaises avec le reste ru troupeau avant la première mise bas si vous soupçonnez la chlamydirose.
- à cause des possibilités de zoonoses associéesà ces agents, toute femme enceinte ou personne atteinte de cancer ou dans un état d'immunosuppression devrait s'abstenir de venir en contact avec des placentas ou des avortons.
- éviter de manipuler les animaux en fin de gestation

# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS N.R. Permanent infertility in ewes exposed to plant estrogens Aust. Vet. J., 1990, 67(6), 197-201
- ADAMS N.R. Organizational and antinatal effects of phytoestrogens on the reproductive tract of the ewes Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1995a, 208(1), 87-91
- ADAMS N.R. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle J. Anim. Sci., 1995b, 73, 1509-1515
- ADAMS N.R., ABORDI J.A., BRIEGEL J.R., SANDERS M.R. Effect of diet on the clearance of oestradiol-17 beta in the ewe Biol. Reprod., 1994, 51(4), 668-674
- AITKEN LD. Chlamydial abortion Disease of sheep, ed.3, Oxford, Blackwell Science, 2000, 81-86
- ALEJANDRO B., PEREZ R., PEDRANA G., MILTON J.T., LOPEZ A., BLACKBERRY M.A., DUNCOMBE G., RODRIGUEZ-MARTINEZ H., MARTIN G.B.  
Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb Reprod. Fertile. Dev., 2002, 14(5-6), 333-337
- AMIN J.D., WILSMORE A.J. Studies of the early phase of the pathogenesis of ovine enzootic abortion in the non-pregnant ewe British Veterinary Journal, 1995, 151, 141-155
- ANONYMEL is leriosis associated with silage feeding in sheep vet. Rec., 2004, 154, 285-288
- ANTIGNAC J.P., CARIOU R., LE BIZEC B., CRAVEDI J.P., ANDRE F.  
Identification of phytoestrogens in bovine milk using liquid chromatography/ electrospray tandem mass spectrometry Rapid. Commun. Mass. Spectrom. 2003, 17(12), 1256-1264
- ARDREY W.B., ARMSTRONG P., MEINERSHAGEN W.A., FRANK F.W. Diagnosis of ovine Vibriosis and enzootic abortion of ewes by immunofluorescence technique Am. J. Vet. Res., 1972, 33, 2535-2538
- ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., ROUSSET E., RODOLAKIS A. Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par la cyanamide calcique Renc. Rech. Rum, 2001, 8, 153-156
- ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., ROUSSET E., RODOLAKIS A. Fièvre Q : comparaison de l'efficacité de deux vaccins après infection expérimentale.  
Poster SNGTV, Tours 2004
- AUTEF P. La salmonellose abortive ovine Journées nationales GTV, Tours 2004, 755-758
- BAILLARGEON P., PECTEAU G., PARE J., LAMOTHE P., SAUVE R. Evaluation of the embryo transfer procedure proposed by the International Embryo Transfer Society as a method of controlling vertical transmission of *Neospora caninum* in cattle J.A.V.M.A., 2001, 218, 1803-

- BARBERAN M., VALDERRABANO J. Pathological features in thymus and thyroids of lambs fed on turnips Vet. Rec., 1987, 120(15), 367-368
- BARRELL R.A.E. Isolations of salmonellas from humans and foods in the Manchester area: 1981-1985 Epidemiol. Infect. 1987, 98, 277-284
- BEATTY W.L., MORRISON R.P., BYRNE G. Persistent chlamydia: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis Microbiol. Rev., 1994, 58, 686-699
- BEER M., WOLF G., PICHLER J., WOLFMAYER A., KAADEN O.R. Cytotoxic T-lymphocyte responses in cattle infected with bovine viral diarrhoea virus vet. Microbiol. 1997, 58, 9-22
- BELL-SAKYI L., KONEY E.B., DOGBEY O., WALKER A.R. Incidence and prevalence of Tick-borne haemoparasites in domestic ruminants in Ghana Vet. Parasitol., 2004, 124(1-2), 25-42
- BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., CROCHET D., LECHOPIER P., RODOLAKIS A. Fièvre Q ovine : étude de la réponse sérologique (ELISA) et de l'excrétion vaginale (PCR) de *Coxiella burnetii* dans un troupeau de brebis infectées Ren. Rech. Rum. 1999, 6, 210
- BERRI M., LAROUCAU K., RODOLAKIS A. The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction Vet. Microbiol., 2000, 72(3-4), 285-293
- BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., CROCHET D., LECHOPIER P., RODOLAKIS A. Relationship between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep Vet. Rec., 2001, 148, 502-505
- BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., RODOLAKIS A. Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock Vet. Microbiol. 2002, 85, 55-60
- BERRIATUA E., BARANDIKA J., ADURIZ G., ATXAERANDIO R., GARRIDO J., GARCIA-PEREZ A.L. Age-specific seroprevalence of Border disease virus and presence of persistently infected sheep in Basque dairy-sheep flocks. Vet. J., 2004, 168(3), 336-342
- BIELANSKI A., ROBINSON J., PHIPPS-TODD B. Effect of *Neospora caninum* on in vitro development of preimplantation stage bovine embryos and adherence to the zona pellucida Vet. Rec, 2002, 150, 316-318
- BINDJ.L., DELAVAL J. Les listérioses Bull. Soc. Vét. Prat de France, 1994, 78(6-7), 387-407

LARS F.

- BL00MF1ELD F.H., OLIVER M.H., GIANNOULIAS C.D., GLUCKMAN P.D., HARDING J.E.,  
CHALLIS J.R. Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-  
pituitary-adrenal axis in adult offspring *Endocrinology*, 2003, 144(7), 2933-2940
- BORWICK S.C., RAE M.T., BROOKS J., McNEILLY A.S., RACEY P.A., RHIND S.M.  
Undernutrition of ewe lambs in utero and in early post-natal life does not affect hypothalamic-  
pituitary Function in adulthood *Anim. Reprod. Sci.*, 2003, 77(1-2), 61-70
- BOURGOGNE A., SANCHIS, R., CLEMENT J.M., PEPIN M. *Salmonella abortusovis*, strain Rv6, a  
new vaccinal vehicle for small ruminants *Vet. Microbiol.* 1998, 61, 199-213
- BOURRY A., COCHARD T., POUTREL B. Serological diagnosis of bovine, caprine and ovine mastitis  
caused by *Listeria monocytogenes* by using an Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay *J. Clin.*  
*Microbiol.* 1997, 35(6), 1606-1608
- BOUTTEFROY A., LEMAITRE J.P., ROUSSET A. Prevalence of *Listeria (sp)* in droppings from urban  
rooks (*Corvus frugilegus*) *J. of Applied Microb.* 1997, 82(5), 641-647
- BRAUN U., STEHLE C., EHRENSPERGER F. Clinical findings and treatment of listeriosis in 67 sheep  
and goats *Vet. Rec.*, 2002, 150(2), 38-42
- BURKHARD M.J., GARRY F. Artificial hypoglycaemia associated with hemotropic mycoplasma  
infection in a lamb *Vet. Clin. Pathol.* 2004, 33(4), 244-248
- BUTLER W.R. Review: effect of protein nutrition on ovarian and uterine physiology in dairy cattle.  
*J. Dairy Sci.*, 1998, 81, 2533-2539.
- BUXTON D. Protozoan infection (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Sarcocystis* spp.) in sheep  
and goats: recent advances *Vet. Res.*, 1998, 29(3-4), 289-310
- BUXTON D., BLEWETT D.A., TREES A.J., McColgan C., FINLAYSON J. Further studies in the use  
of monensin in the control of experimental ovine toxoplasmosis *J. Comp. Pathol.* 1988, 98(2),  
225-236
- BUXTON D., BREBNER. WRIGHT S., MALEY S.W., THOMSON K.M., MILLARD K. Décoquinate  
and the control of experimental ovine toxoplasmosis *Vet. Rec.*, 1996, 138, 434-436
- BUXTON D., INNES E.A. A commercial vaccine for Toxoplasmosis *Parasitology*, 1995, 110, S11-S
- BUXTON D., McALLISTER M., DUBEY J.P. The comparative pathogenesis of  
neosporosis *Trends Parasito.* 2002, 18, 546-552
- BUXTON D., THOMSON K.M., MALEY S. Treatment of ovine toxoplasmosis with a combination of  
sulphamezathine and pyrimethamine *Vet. Rec.*, 1993, 132(16), 409-411
- CAMUS E. Anaplasmose ovine et caprine *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail*,  
Lefèvre PC, Blancou J., Charmettes R., 2003, 1109-1110

- CANADA N., MEIRELES C.S., CARVALHEIRA J., ROCHA A., SOUSA S., CORREIA DA COSTA J.M. Determination of an optimized cut-off value for the *Neospora* agglutination test for sérodiagnostic in cattle Vet. Parasitology, 2004, 121, 225-231
- CHAHAN B., GATURAGA I., HUANG X., LIAO M., FUKUMOTO S., HIRATA H., NISHIKAWAY., SUZUKI H., SUGIMOTO C., NAGASAWA H., FUJISAKI K., IGARASHII., MIKAMI T., XUAN X. Sérodiagnostic of *Neospora caninum* infection in cattle by enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant truncated NcSAG1 Vet. Parasitology, 2003, 118, 177-185
- CPIALMERS W.S.K., SIMPSON J., LEE S.J., BAXENDALE W. Use of a live Chlamydial vaccine to prevent ovine enzootic abortion Vet. Rec. 1997, 141, 63-67
- CHEN S.M., DUMLER J.S., BAKKEN J.S., WALKER D.H. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease J. Clin. Microbiol. 1994, 32, 589-595
- DA SILVA P., AITKEN R.P., RHIND S.M., RACEY P.A., WALLACE J.M. Impact of maternal nutrition during pregnancy on pituitary gonadotropin gene expression and ovarian development in growth-restricted and normally grown late gestation sheep fetuses Reproduction, 2002, 123(6), 769-777
- DADDOW K.H. *Eperythrozoon ovis*: a cause of anemia, reduced production and decreased exercise tolerance in sheep Aust. Vet. J., 1979, 55, 433-434
- DA VISON H.C., GUY C.S., McGARRY J.W., GUY P., WILLIAMS D.J.L. Experimental studies on the transmission of *Neospora caninum* between cattle Res. Vet. Sci., 2001, 70, 163-168
- DAVID J.S. The effect of prolonged kale feeding on the thyroid glands of sheep J. Comp. Pathol., 1976, 86(2), 235-241
- Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001, relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles, version consolidée au 27 mai 2003 : limites de qualité des eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine, fixées pour l'application de la procédure prévue aux articles 5 et 7 (3°), annexe III
- DELAHAYE J. Programme pathologie de l'Institut Technique Ovin et Caprin : le problème des avortements chez la brebis. Le Point Vétérinaire, 1973, 6, 5-11
- DIJKSTRA T. Horizontal and vertical transmission of *Neospora caninum* Thèse, 2002, Univ. Utrecht, The Netherlands, 1-140
- DIKER K.S., SAHAL M., AYDIN N. Ovine abortion associated with *Campylobacter coli* Vet. Rec., 1998, 122, 87
- DONN A., JONES G.E., RUIU A., LADU M., MACHELL J., STANCANELLI A. Serological diagnosis

- of chlamydial abortion in sheep and goats: comparison of the complement fixation test and an enzyme-linked immunosorbent assay employing solubilized proteins as antigen *Vet. Microbiology*, 1997, 59, 27-36
- DOUCET F., BERNARD S. In vitro cellular responses from sheep draining lymph node cells after subcutaneous inoculation with *Salmonella abortusovis* *vet. Res.*, 1997, 28, 165-178
- DUBEY J.P. Isolation of *Toxoplasma gondii* from a naturally infected beef cow *J. Parasitol.*, 1992, 78, 151-153
- DUBEY J.P. Strategies to reduce transmission of *Toxoplasma gondii* to animals and humans *vet. Parasitol.*, 1996, 64, 65-70
- DUBEY J.P., BEATTIE C.P. *Toxoplasmosis of Animals and Man* CRC Press, Boca Raton, FL, 1988, 1-220
- DUBEY J.P., BARR B.C., BARTA J.R. Redescription of *Neospora caninum* and its differentiation from related coccidian *Int. J. Parasitol.*, 2002, 32, 929-946
- DUBEY J.P., THULLIEZ Ph. Persistence of tissue cysts in edible tissues of cattle fed *Toxoplasma gondii* oocysts *Am. J. Vet. Res.*, 1993, 54, 270-273
- DUNCANSON P., TERRY R.S., SMITH J.E., HIDE G. High levels of congenital transmission of *Toxoplasma gondii* in a commercial sheep flock *Int. J. Parasitol.*, 2001, 31, 1699-1703
- DWYER C.M., LAWRENCE A.B., BISHOP S.C., LEWIS M. Ewe-lamb bonding behaviors at birth are affected by maternal undernutrition in pregnancy *Br. J. Nutr.*, 2003, 89(1), 123-136
- EDWARDS L.J., McMILLEN I.C. Impact of maternal undernutrition during the periconceptional period, fetal number, and fetal sex on the development of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in sheep during late gestation *Biol. Reprod.*, 2002, 66(5), 1562-1569
- ENGWALL E.O., PETERSON B., PERSSON M., ARTURSSON K. A 16S rRNA-based assay for detection and identification of granulocytic *Ehrlichia* species in dogs, horses and cattle *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 2170-2174
- ENNUYER M. Compte-rendu de la réunion d'information sur la fièvre Q du 25 juin 2004 : un kit de détection PCR, un Nouveau vaccin *Bull. GTV*, 2004, 26, 69
- ENTRICAN G., DAND A., NETTLETON P.F. A double monoclonal-antibody ELISA for detecting pestivirus antigen in the blood of viraemic cattle and sheep *Vet. Microbiol.* 1995, 43, 65-74
- ENTRICAN G., BROWN J., GRAHAM S. Cytokines and the protective host immune response to *Chlamydia psittaci* *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 21, 15-26
- ENTRICAN G., WIKIE R., McWATERS P., SCHEERLINCK J.P., WOOD P.R., BROWN J. Cytokine release by ovine macrophages following infection with *Chlamydia psittaci* *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 117, 309-315

ELROD C.C., BUTLER W.R. Reduction of fertility and alteration of uterine pH in heifers fed excess criminally degradable protein. J. Anim. Sci., 1993, 71,694-701 ESTEBAN-REDONDO I., INNES A.E. *Toxoplasma gondii* infection in sheep and cattle Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 1997, 20(2), 191-196

EVERETT K.D.E., BUSH R.M., ANDERSEN A.A.

Emended description of the order *Chlamydiales*,proposai of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae*fam. nov., each containing one monotype genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five species, and standards for the identification of organisms

Int. J. Syst. Bacteriol., 1999, 49, 415-440 EWINGW.H.

Edwards and Ewing's identification of Enterobacteriaceae, 4<sup>me</sup>éd. 1986

FENTON A., SINCLAIR J.A., ENTRICAN G., HERRING J.A., NETTLETON P.F.

A monoclonal antibody to border disease virus in sheep sérum Vet. Microbiol, 1991, 28, 327-333

FENWICK S.G., WEST D.M., HUNTER J.E.B., SARGISON N.D., AHMED F., LUMSDEN J.S., COLLETT M.G.*Campylobacter fetus*abortions in vaccinated ewes.

N. Z. Vet. J., 2000, 48(5), 155-157

FERRI N, ULISSE S., AGHINI-LOMBARDI F., GRAZIANO F.M., DI MATTIA T., RUSSO F.P., ARIZZI M., BALDINI E., TRIMBOLI P., ATTANASIO D., FUMAROLA A., PINCHERA A., D'ARMIENTO M. iodinesupplementation restores fertility of sheep exposed to iodine deficiency J. Endocrinal. Invest. 2003, 26(11), 1081-1087

FIGLIUOLO L.P.C., KASAI N., RAGOZO A.M.A., DE PAULA V.S.O., DIAS R.A., SOUZA S.L.P., GENNARI S.M.

Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii*andanti-*Neospora caninum* antibodies in ovine from Sao Paulo State, Brazil Vet. Parasitology, 2004, 123, 161-166

FISHBEIN D.B., RAOULT D.

A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their Unpasteurized dairy products Am. J. Trop. Med., 1992, 47, 35-40

FRENKEL J.K. Toxoplasmosis in human beingsJ. Am. Vet. Med. Assoc., 1990, 196, 240-248

GARCIA E., DE PAZ M., RODRIQUEZ J.

Exogenous sources of *Listeria* contamination in raw ewes milk J. of Food Protect., 1996, 59, 950- 954

- GARCIA DE LA FUENTE J.N., GUTIERREZ-MARTIN C.B., ORTEGA N., RODRIGUEZ-FERRI E.F., DEL RIO M.L., GONZALEZ O.R., SALINAS J.  
Efficacy of different commercial and new inactivated vaccines against ovine enzootic abortion Vet. Microbiol. 2004, 100, 65-76
- GARCIA-BOJALIL C.M., STAPLES C.R., RISCO C.A., SA VIO J.D., THATCHER W.W.  
Protein degradability and calcium salts of long-chain fatty acids in the diets of lactating dairy cows: reproductive responses.  
J. Dairy Sci., 1998, 81, 1385-1395.
- GAUDOT C. Prophylaxie des listérioses Bull. Acad. Natle. Méd. 2000, 184(2), 287-294
- GIANGASPERO M., HARASAWA R. Genetic variety of *Bovine viral diarrhea virus* 2 strains isolated from sheep J. Vet. Med. Sci., 2004, 66(3), 323-326
- GIRI S.N., EMAU P., CULLOR J.S. Effect of endotoxin infusion on circulating levels of eicosanoids, progesterone, cortisol, glucose, and lactic acid, and abortion in pregnant cows Vet. Microbiol. 1990, 21,211-231
- GOHIN I., OLIVIER M., LANTIER L, PEPIN M., LANTIER F.  
Analysis of the immune response in sheep efferent lymph during *Salmonella abortusovis* infection Vet. Immunol. Immunopathol. 1997, 60, 111-130
- GONDIM L.T.P., GAO L., McALLISTER M.M.  
Improved production of *Neospora caninum* oocysts cyclical oral transmission between dogs and cattle, and in vitro isolation from oocysts J. Parasitology, 2002, 88, 1159-1163
- GRAHAM D.A., CALVERT V., GERMAN A., McCULLOUGH SJ.  
Pestiviral infections in sheep and pigs in Northern Ireland Vet. Rec., 2001, 148(3), 69-72
- GRANCHER D., ZITTOUN J. Rationnement et pathologie de la vache laitière: étude d'un exemple Bull.GTV, 1994, 5B, 491
- GRIFFITHS P.C., PLATER J.M., HORIGAN M.W., ROSE M.P.M., VANBLES C., DAWSON M.  
Serological diagnosis of Ovine Enzootic Abortion by Comparative Inclusion Immunofluorescence Assay, Recombinant Lipopolysaccharide Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, and Complement Fixation Test  
J. Clin. Microbiol. 1996, 34, 6, 1512-1518 GULLAND F.M., DOXEY D.L., SCOTT G.R.  
Changing morphology of *Eperythrozoon ovis* Res.  
Vet. Sci., 1987, 43, 88-91

HAWKINS P., HANSON M.A., MATTHEWS S.G. Maternal undernutrition in early gestation alters molecular regulation of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis in the ovine fetus J. Neuroendocrinology., 2001, 13(10), 855-861

HELMICK B., OTTER A., McGARRY J., BUXTON D. Serological investigation of aborted sheep and pigs for infection by *Neosporacanium* Res. Vet. Sci., 2002, 73, 187-9

HERNANDEZ J., RISCO C., DONOVAN A. Association between exposure to *Neospora caninum* and milk production in dairy cows J.A.V.M.A., 2001, 219, 632-635

HETZEL B.S., MANO M.T. A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development J. Nutr., 1989, 119(2), 145-151

HILL D.E., LIDDELL S., JENKINS M.C., DUBEY J.P. Specified detection of *Neospora caninum* oocysts in fecal samples from experimentally-infected dog's using the polymerase-chain reaction J. Parasitology, 2001, 87, 395-398

HOWARD C.J., CLARKE M.C., SOPP P., BROWNLIE J. Immunity to bovine virus diarrhea virus in calves; the rôle of different T-cell subpopulations analysed by specified depletion in vivo with monoclonal antibodies Vet. Immunol. Immunopathol, 1992, 32, 303-314

HUGHES C.L.Jr. Effects of phytoestrogens on GnRH-induced luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats reprod. Toxicol., 1987-88, 1(3), 179-181

HUMBER A. Etude bibliographique des causes infectieuses et parasitaires d'avortement chez les petits ruminants. Thèse Doct. Vét., 1995, Université Claude Bernard, Lyon

INNES E.A. Toxoplasmosis: comparative species susceptibility and host immune response Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 1997, 20(2), 131-138

JACQUIET P. La toxoplasmose chez les ruminants : avortements et risque pour la santé humaine Journées nationales GTV, Tours 2004, 745-749

JALRAS J. La campylobactériose abortive ovine  
Thèse Doct. Vét., 1982, Université Paul Sabatier, Toulouse

JAMES L.F., PANTER K.E., NIELSEN D.B., MOLYNEUX R.J. The effect of natural toxins reproduction in livestock J Anim. Sci., 1992, 70, 1573-1579

JENKINS M., BASZLER T., BJORKMAN C., SCHARES G., WILLIAMS D. Diagnostic and seroepidemiology of *Neospora caninum* associated bovine abortion Int. J. Parasitol., 2002, 32, 631-636

JOHNSON G., FALES W., MADDOX C., RAMOS-VARA J.  
Evaluation of laboratory tests for confirming the diagnosis of encephalitic listeriosis in ruminants J. Vet. Diag. Invest., 1995, 7, 223-228

JONCOUR G. Episodes aigus d'uvéite: étude sur quatre troupeaux laitiers au cours du premier trimestre 1997 en Bretagne Point Vét., 1998,29, 433-440

JONCOUR G. L'eau valeur d'avenir Guide de l'utilisation de l'eau en élevage hors-sol. CEVA santé animale et réseau cristal. CEVA éditions. 1998b; 116 pages

JONES G.E. *Chlamydia psittaci*: prevailing problems in pathogenesis Br. Vet. J., 1995, 151, 115-118

JUBB K.V.F., KENNEDY P.C., PALMER N. Disease of the prégnantutérus - The female génital System Pathology of Domestic Animaux, 1992, 4èmeéd. 3,417-419

KAURH. ARORAS.P. Dietary effects on ruminant livestock reproduction with particular reference to protein. Nutr. Res. Reviews, 1995, 8, 121-136.

KENNEDY H.E., McCULLOUGH S.J., GRAHAM D., CASSIDY J., MALONE F.E., ELUS W.A. Détection of chlamydial antibody by fétai serology: an aid to the diagnosis of ovine abortion J. Vet. Diagn. Invest. 2001, 13(1), 30-35

KOBAYASHI Y., YAMADA M., OMATA Y.  
Naturally-occurring *Neospora caninum* infection in an adult sheep and her twin fetuses  
J. Parasitology, 2001, 87,434-436

KO Y AM A T., KOBAYASHI Y., OMATA Y. Isolation of *Neospora caninum* from the brain of a prégnant sheep J. Parasitology, 2001, 87, 1486-1488

LAMBOT M., DOUART A., JORIS E., LETESSON J.J., PASTORET P.P.  
Characterization of the immune response of cattle against non cytopathic and cytopathic biotypes of bovine viral diarrhea virus in cattle J. Gen. Virol., 1997, 78, 1041-1047

LANTIER F. Kinetics of experimental *Salmonella ahorîusovis* infection in ewes Ann. Rech.Vet., 1987, 18, 393-3  
Coxiellose bovine, fièvre Q zoonotique : actualités dans l'ouest de la France  
Rickettsioses-Zoonoses et autres arbo-bactérioses-zoonoses. Colloque européen francophone, 2003,22-24

LARSON B., FOSSUM C. Bovine viral diarrhea virus induces in vitro a proliférative response of peripheral blood mononuclear cells from cattle immunized by infection Vet. Microbiol, 1992, 31,317-325

LE BARS J., LE BARS P.  
Méthodes pratiques du dosage du coumestrol dans la luzerne et ses dérivés Rev. Med. Vet., 1984, 135, 73-76

LE BARS J., LE BARS P., BRICE G. Présence, accumulation et devenir du coumestrol dans la luzerne et ses dérivés Rec. Med. Vet, 1990, 166(5), 463-469

LE BARS J., LE BARS P. Recent acute and subacutemycotoxicoses recognized in France Vet. Res., 1996, 27(4-5), 383-394

LEM1NOR L., POPOFF M.Y.

Désignation of *Salmonella enterica* sp Nov, as a type and only species of the genus *Salmonella*.  
Request for an opinion

Int J. SystBacteriol., 1987, 37, 465-468

LEPETITCOLIN E., GIRAL B., VAAST R.R. Le point sur... les pestivirus en Aveyron Pâtre, 1990, 378, 30-34

LOKEN T., KROGSRUD J., BJERKAS I.

Outbreaks of border disease in goats induced by a pestivirus-contaminated orf vaccine, with virus transmission to sheep and cattle J. Comp. Pathol., 1991, 104, 195-209

LOUBES T.G.P. Les maladies transmises par les tiques chez les ovins Thèse pour le doctorat vétérinaire, ENVT 1993

LOW J.C., DONACHIE W.A review of *Listeria monocytogenes* and listeriosis Vet. J., 1997,153, 9-29

LUNDH T.J., PETTERSSON H., KIESSLING K.H.

Liquid chromatographydetermination of the oestrogensdaidzein, formonetin, coumestrol and equol in Bovine blood plasma and urine J. Assoc. Off. Anal. Chem., 1988, 71(5), 938-941

MARQUER A., CHERMETTE R. La néosporose chez les bovins Le point vétérinaire, 2000, 208(31), 293-298

MARRIE T.J., RAOULT DQ fever: a review and issues for the next century Int. J. Anlimicrob. Agents, 1997,1451

MARRIE T.J.Q fever Zoonosis. Biology, clinical practice, and public health control, 1998, Oxford Univ. Press, 171-185

MARTIN M.E., CASPERSEN K., DUMLER J.S. Immunopathology and Ehrlichia propagation are regulated by interferon  $\gamma$  and interleukin 10 in a murine model of human granulocytic Ehrlichiose Am. J. Pathol., 2001, 158, 1881-1888

MARTINEZ A. Les compylobacteriose en médecine vétérinaire ; la compylobacteriose intestinale des bovins. Thèse Docte. Vêt, 1986, Université Paul Sabatier, Toulouse

MASALA G., PORCU R., SANNA G., CHESSA G., CILLARA G., CHISU V., TOLA S.

Occurrence, distribution, and role in abortion of *Coxiella burnetii* in sheep and goats in Sardinia

, Italy Vet. Microbiol, 2004, 99, 301-305

MASON R.W., CORBOULD A., STATHAM P. A survey of *Eperythrozoon ovis* in goats and sheep in Tasmania Aust. Vet. J., 1991a, 66, 122-123

MASON R.W., STATHAM P. The determination of the level of *Eperythrozoon ovis* parasitaemia in chronically infected sheep and its significance to the spread of infection Aust. Vet. J., 1991b, 68, 115-116

MAURIN M., RAOULT D.Q Fever Clin. Microbiol Rev., 1999, 12, 518-553

McCOLGAN C., BUXTON D., BLEWETT D.A. Titration of *Toxoplasma gondii* oocysts in non-pregnant sheep and the effect of subsequent challenge During pregnancy Vet. Rec., 1988, 123,467-470

McCOY M.A., SMYTH J.A., ELUS W.A., ARTHUR J.R., KENNEDY D.G. Experimental reproduction of iodine deficiency in cattle Vet. Rec., 1997, 141,544-547

MEE J.F., ROGERS P.A.M., O'FARREL K.J. Effect of feeding a mineral-vitamin supplement before calving on the calving performance of a trace element deficient dairy herd Vet. Rec., 1995, 167, 508-512

MEGE J.L., MAURIN M., CAPO C., RAOULT D. *Coxiella burnetii*: the 'query' fever bacterium. A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganism FEMS Microbiol Rev., 1997, 19, 209-217

MILLEMANN Y., REMY D., BRUGERE-PICOUX J. La listériose des ruminants : diagnostic, traitement et prévention Point Vêt., 2000, 31(208), 317-322

MOREIRA DE ALMEIDA Contribution à l'étude du diagnostic étiologique des avortements chez la brebis. Thèse Doct. Vét., 1983, Université Paul Sabatier, Toulouse

MORITO K., AOMORI T., HIROSE T., KINJO J., HASEGAWA J., OGAWA S., INOUE S., MURAMATSU

M., MASAMUNE Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors and  $\beta$  Biol. Pharm. Bull., 2002, 25(1), 48-52

MURRAY M.J. *Salmonella*: virulence factors and enteric salmonellosis J.A.V.M.A., 1986, 189, 145-147

NISHINA H., GREEN L.R., McGARRIGLE H.H., NOAKES D.E., POSTON L., HANSON M.A.

Effect of nutritional restriction in early pregnancy on isolated femoral artery function in mid-gestation fetal sheep J. Physiology, 2003, 553(2), 637-647 NJOYA A., AWA N.D.

Evolution de la note d'état corporel et de quelques paramètres biochimiques chez des agnelles Foulbé à différents stades physiologiques au Nord Cameroun Institut de recherches zootechniques et vétérinaires (IRZV) de Garoua (Cameroun), 1994

NETTLETON P.F., GILMOUR J.S., HERRING J.A., SINCLAIR J.A. The production and survival of lambs persistently infected with border disease virus Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis, 1992a, 15, 179-188

- NETTLETON P.F., ENTRICAN G. The diagnosis of ruminant pestivirus infections  
 Proceeding of the Second Symposium on Pestivirus, Annecy, France, 1992b, 185-19
- NJOYA A., AWA NORTON J.H., CAMPBELL R.S.F.  
 Noninfectious causes of bovine abortionsvet. Bull., 1990, 60(12), 1137-1141
- O'HANDLEY R., LIDDELL S., PARKER C., JENKINS M., DUBEY J.P. Experimental infection of sheep with *Neospora caninum* oocysts J. Parasitology, 2002, 88, 1120-1123
- O'HANDLEY R.M., MORGAN S.A., PARKER C., JENKINS M.C., DUBEY J.P. Vaccination of ewes for prevention of vertical transmission of *Neospora caninum* A.V.J.R., 2003, 64(4), 449-452
- OGDEN N.H., CASEY A.N.J., WOLDEHIWET Z., FRENCH N.P. Transmission of *Anaplasma phagocytophilum* to *Ixodes ricinus* ticks from sheep in the acute and post- Acute phases of infection  
 Infect. Immun., 2003, 71(4), 2071-2078
- OLIVER M.H., HAWKINS P., BREIER B.H., VAN ZIJL P.L., SARGISON S.A., HARDING J.E. Maternal undernutrition during the periconceptual period increases plasma taurine levels and insulin response to glucose but not arginine in the late gestational fetal sheep Endocrinology, 2001, 142(10), 4576-4579
- ONGOR H., CETINKAYA B., KARAHAN M., ACIK M.N., BULUT H., MUZ A.  
 Detection of *Coxiella burnetii* by immunomagnetic separation-PCR in the milk of sheep in Turkey  
 Vet. Rec., 2004, 154(18), 570-572
- ORTEGA-MORA L.M., FERRE I., DEL-POZO I., CAETANO-DA-SILVA A., COLLANTES-FERNANDEZ E., REGIDOR-CERRILLO J., UGARTE-GARAGALZA C., ADURIZ G. Detection of *Neospora caninum* in semen of bulls Vet. Parasitology, 2003, 117, 301-308
- OSGERBY J.C., WATHES D.C., HOWARD D., GADD T.S. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth J. Endocrinol., 2002, 173(1), 131-141
- OSGERBY J.C., GADD T.S., WATHES D.C. Effect of maternal body condition on placenta and fetal growth and the insulin-like growth factor axis in Dorset ewes Reproduction, 2003a, 125(5), 717-731
- OTRANTO D., LLAZARI A., TESTINI G., TRAVERSA D., FRANGIPANE DE REGALBONO A., BADAN M., CAPELLI G. Seroprevalence and associated risk factors of neosporosis in beef and dairy cattle in Italy Vet. Parasitology, 2003, 118, 7-18
- OWEN M.R., CLARECSON M.J., TREES A.J. Diagnosis of Toxoplasma abortion in ewes by polymerase chain reaction Vet. Rec., 1998, 142, 445-448
- PAPP J.R., SHEWEN P.E., GARTLEY C.J. Abortion and subsequent excretion of chlamydiae from the reproductive tract of sheep during oestrus Infect. Immun., 1994, 62, 3786-3792
- PAPP J.R., SHEWEN P.E. Pregnancy failure following vaginal infection of sheep with *Chlamydia psittaci* prior to breeding Infect. Immun., 1996a, 64, 1116-1125
- PAPP J.R., SHEWEN P.E. Localization of chronic *Chlamydia psittaci* infection in the reproductive

- tract of sheep J. Infect. Dis., 1996b, 174, 1296-1302
- PAPP J.R., SHEWEN P.E. *Chlamydia psittaci* infection in sheep: a paradigm for human reproductive tract infection J. Reprod. Immunol, 1997, 34, 185-202
- PAPP J.R., SHEWEN P.E., THORN C.E. Immunocytologic detection of *Chlamydia psittaci* from cervical and vaginal samples of chronically infected ewes Can. J. Vet. Res, 1998, 62, 72-74
- PARDON P., SANCHIS R., MARLY J., LANTIER F., GUILLOTEAU L., BUZONI-GATEL D., OSWALD I.P., PEPIN M., KAEFFER B., BERTFION P., POPOFF M.Y. Experimental ovine salmonellosis (*Salmonella abortusovis*): pathogenesis and vaccination Res. Microbiol., 1990, 141, 945-953
- PATISAUL H.B., WHITTEN P.L., YOUNG L.J. Regulation of oestrogen receptor beta mRNA in the brain: opposite effects of 17(3-estradiol and the Phytoestrogen, coumestrol Mol. Brain Res, 1999, 67, 165-171
- PEPIN M. Les avortements toxoplasmiques chez les petits ruminants Bulletin des GTV, 2000, 7, 127-131
- PEREIRA-BUENO J., QUINTANILLA-GOZALO A., PERZ-PEREZ V., ALVAREZ-GARCIA G., COLLANTES-FERNANDEZ E., ORTEGA-MOREIRA L.M. Evaluation of ovine abortion associated with *Toxoplasma gondii* in Spain by different diagnostic techniques. Vet. Parasitol. 2004, 121, 33-43
- PETERS M., LUTKEFELS E., HECKEROTH A.R., SCHARES G. Immunohistochemical and ultra-structural evidence for *Neospora caninum* tissue cysts in skeletal muscles of naturally infected dogs and cattle Int. J. Parasitol., 2001, 31, 1144-1148
- PIERRE V., LE QUELLEC-NATHAN M., COQUIN Y. La prophylaxie des listérioses Bull. Acad. Natle. Méd. 2000, 184(2), 295-303
- PONCELET J.L. Conduite à tenir face à un problème d'avortement dans un élevage ovin Bull. GTV, 1998, 3, 55-58
- PONCELET J.L. Les avortements (Chlamydirose, Fièvre Q, Toxoplasmose). Maîtrise par la vaccination Journée nationales GTV, Clermont-Ferrand 2001, 209-213
- PRATELLI A., BOLLO E., MARTELLA V., GUARDA F., CHIOCCO D., BUONAVOGLIA C. Pestivirus infection in small ruminants: virological and histopathological findings. New Microbiol, 1999, 22(4), 351-356
- PTOGIETER L.N.D Immunology of bovine viral diarrhea virus Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 1995, 11, 501-520
- QUINN P.J., CARTER M.E., MARKEY B.K. *Listeria* species Clinical Veterinary Microbiology, Wolfe Publishing, 170 p., 1994
- RAE M.T., PALASSIO S., KYLE C.E., BROOKS A.N., LEA R.G., MILLER D.W., AND RH.IND

S.M.

Effect of maternal under nutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses *Reproduction*, 2001, 122, 915-922

RAE M.T., KYLE C.E., MILLER D.W., HAMMOND A.J., BROOKS A.N., RHIND S.M.

The effects of under nutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep *Anim. Reprod. Sci.*, 2002, 72(1-2), 63-71

REDLINE R.W., LU C.Y. Role of local immunosuppression in murine fetoplacental *Listeria* J. *Clin. Invest.* 1987, 79, 1234-1241

REDMER D.A., WALLACE J.M., REYNOLDS L.P. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2004, 27(3), 199-217

REKIKI A., BOUAKANE A., HAMMAMI S., EL IDRISSE A.H., BERNARD F., RODOLAKIS A. Efficacy of live *Chlamydia abortus* vaccine IB in protecting mice placentas and fetuses against strains of *Chlamydia pecorum* isolated from cases of abortion *Vet. Microbiol.* 2004, 99, 295-299

RENDL J., BIER D., REINERS C. Methods for measuring iodine in urine and serum *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1998, 106(4), S34-S41  
RETTINGER C., LASRI S., DE MEERSCHMAN F., FOCANT C., BECKERS J.F., LOSSON B. Immune response and antigen recognition in non-pregnant ewes experimentally infected with *Neospora Caninum* tachyzoites *Vet. Parasitology*, 2004, 122, 261-271

RIVAL F. Les avortements non brucelliques de la brebis Thèse Doct. Vét., 1983, Université Claude Bernard, Lyon

RODOLAKIS A. La chlamydie abortive des petits ruminants *Le point vétérinaire*, mars-avril 1997a, vol.28, 182,91-92

RODOLAKIS A., SALIN AS J., PAPP J.R. Recent Advances in ovine chlamydial abortion *Vet Res*, 1998, 29, 275-288

RODOLAKIS A. Coxiellose bovine, fièvre 'Q' Actualités : études en cours et aspect zoonotique Rickettsioses-Zoonoses et autres arbo-bactérioses-zoonoses. Colloque européen francophone, 2003, 16-21

RODOLAKIS A., BERRI M., REKIKI A. Le point sur le diagnostic et la prévention de la chlamydie et la fièvre Q Journée nationales GTV, Tours 2004, 751-754

ROEHE P.M., WOODWARD M.J., EDWARDS S. Characterisation of p20 gene sequences from a border disease-like pestivirus isolated from pigs *Vet Microbiol.*, 1992, 33(1-4), 231-238

ROSSO V. La toxoplasmose ovine: perspective de prévention avec la vaccine Ovilis Toxovax Association pour l'Etude de la Reproduction Animale Alfort, 1998, 141-144

ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation

en France Méd. Mal. Infect, 2001,31, 233-246

ROUSSET E., BON L., RUSSO P., PEPIN M., AUBERT M. La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose Bull. GTV, 2002, 17,81-87

RUIZ B.G.V., ESPINAR A.C., CARMONA M.J.B. A comparative study of strains of *Salmonella* isolated from irrigation waters, vegetables and human infections Epidemiol. Infect, 1987, 98, 271-276

SAGER H., GLOOR M., TENTER A., MALEY S., HASSING M., GOTTSTEIN B.

Immunodiagnosics of primary *Toxoplasma gondii* in sheep by the use of a P30 igG avidity ELISA Parasitol. Res., 2003, 91(2), 171-174

SAITO A., HONDO R. Genome variation among *Listeria monocytogenes* isolated derived from epidemiologically related milk and other strains

J. of Food Protect, 1996, 59, 998- 1002 SALYERS A.A., WHITT D.D. *Listeria monocytogenes*

Bacterial pathogenesis: a molecular approach, ASM Press, Washington, 1994

SANCHIS R., PARDON P. Infection expérimentale du belier par *Salmonella abortusovis* Ann. Rech. Vét. 1986, 17, 387-393

SANCHIS R., PARDON P., ABADIE G. Abortion and serological reaction of ewes after conjunctival instillation of *Salmonella enterica* subsp *enterica* ser *abortusovis* Ann. Rech. Vet., 1991, 22, 59-64

SANDVIKT. PATON D.J., LOWINGS P.J. Detection and identification of ruminant and porcine pestiviruses by nested amplification of the 5' untranslated DNA region J. Viral. Methods, 1997, 64, 43-56

SAWADA M., KONDO H., TOMIOKA Y. Isolation of *Neospora caninum* from the brain of a naturally infected adult dairy cow Vet. Parasitology, 2000, 90, 247-252

SAWYER M.M. Border disease of sheep: the disease in the newborn, adolescent and adult Comp. Immun. Microbial. Infect. Dis, 1992, 15(3), 171-177

SCAIFE H., WOLDEHIWET Z., HART C.A., EDWARDS S.W. *Anaplasma phagocytophilum* reduces neutrophil apoptosis *in vivo* Infect. Immun., 2003, 71(4), 1995-2001

SCHELCHER F., FOUCRAS G., MEYER G., VALARCHER J.F. Vaccins et vaccination contre le virus de la border disease Journées nationales GTV, Clermont-Ferrand 2001,215-217

SCHLAFER D.H., FOLEY G.L., ELSASSER T.H. The effect of *Salmonella* endotoxin administration to the pregnant sheep at 133-142 days of gestation on fetal oxygenation, maternal and fetal ACTH and cortisol, and maternal plasma tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) concentration Biol. Reprod., 1994, 50, 1297-1302

SCOTT G.R. Epérythrozoonose ovine Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Lefèvre PC, Blancou J., Chermette R., 2003a, 844-850

SHERIFF D. The pathology of *E. ovis* Aust. Vet. J., 1978, 28,315

SLAPETA J.R., MODRY D., KYSELOVA I., HOREJS R., LUKES J., KOUDELA B.

Dog shedding oocysts of *Neospora caninum*: PCR diagnosis and molecular phylogenies approach Vet. Parasitology, 2002, 109, 157-167

SMALL L.P.C., ISBERG R., FALKOW S. Comparison of the ability of enteroinvasive *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia pseudo tuberculosi*s and *Yersinia enterocolitica* to enter and replicate within Hep-2 cells Infect. Immun., 1987, 55, 1674-1679

SMITH B.P. Large Animal Internal Medicine, Baltimore, Mosby, 1996, 946-949 SMITH J.F.

Influence of nutrition on ovulation rate in the ewe Aust. J.

Biol. Sci., 1988, 41(1), 27-36

SMITH B.P. Large Animal Medicine, 2000, 188 table

SMITH M.C., SHERMAN DM. Chlamydiosis Goat Medicine, Philadelphia, Lea &Febiger, 1994, 421-422

SMITH MC.C, SHERMAN DM. Listeriosis Goat Medicine, Philadelphia, Lea &Febiger, 1999, 141

SMYTH J .A.McNAMEE P.T., KENNEDY D.G., McCULLOUGH S.J., LOGAN E.F., ELLIS W.A.

Stillbirth/perinatal weak calf syndrome: preliminary pathological, microbiological and biochemical findings

Vet. Rec., 1992, 130, 237-240

SPLITTER E.J., ANTHONY H.D., TWIEHAUS MJ. *Anaplasma ovis* in the USA. Experimental studies with sheep and goats Am. J. Vet. Res., 1956, 17,487-491

STAHL V., GARCIA E., EZARD B., FASSEL C. Maîtrise de la contamination par *Listeria monocytogenes* dans les exploitations laitières et l'industrie fromagère

Path. Biol., 1996, 44(9), 816-824

STOCKER B.A.D., MÀKELÂ P.H. Genetic determination of bacterial virulence, with special reference to *Salmonella*Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1986, 124, 149-172

STUEN S., BERGSTRÔM K., PETROVEC M., VAN DE POL I., SCHOULS LM.

Differences in clinical manifestations and hematological and serological responses after experimental infection with genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* in sheep Clin.

Diagn. Lab. Immunol., 2003, 10(4), 692-695

SUTTON R.H. Observations on the pathology of *Eperythrozoon ovis* infection in sheep N.Z. Vet. J., 1978, 26, 224,229-230

SUTTON R.H.The pathology of *Eperythrozoon ovis*Aust. Vet. J., 1979, 27,18

TISSOT-DUPONT H., TORRES S., NEZRI M., RAOULTD D. Hyper endemic focus of Q fever related to sheep and wind Am. J. Epid., 1999, 150(1), 67-74

TISSOT-DUPONT H., AMADEI M.A., NEZRI M., RAOULT D. Wind in November, Q fever in December Emerg. Infect. Dis., 2004, 10(3), 1264-1269THOMAS R., DAVISON H.C., WILSMORE

A.J.

Use of the IDEIAI ELISA to detect *Chlamydia psittaci(ovis)* in material from aborted fetal membranes and milk from ewes affected by ovine enzootic abortion British Veterinary Journal, 1990,146, 364-367

VAISSAIRE J. Epidémiologie des listérioses animales en France Bull. Acad. Natle. Méd. 2000, 184(2), 275-286

VAN OIRSCHOT J.T., BRUSCHKE VAN RIJN P.A. Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea Vet. Microbiol, 1999, 64, 169-183

VENABLES C., DAWSON M., BASKERVILLE M. Chlamydia in ovine milk VetRec, 1989, 125, 137

VILCEK S., PATON DJ.. A RT-PCR assay for the rapid recognition of border disease virus Vet. Res., 2000, 31,437-445

VONNAHME K.A., HESS B.W., HANSEN T.R., McCORMICK R.J., RULE D.C., MOSS G.E., MURDOCH W.J., NIJLAND M.J., SKINNER D.C., NATHANIELSZ P.W., FORD S.P.

Maternal under nutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep Biol. Reprod., 2003, 69(1), 133-140

VOURC'H G., BARNOUIN J. Nouvelles stratégies et outils de détection et d'analyse épidémiologiques applicables aux zoonoses émergentes: approche globale pour les maladies émergentes animales et approche spécifique pour les maladies transmises par les tiques

Rickettsioses-Zoonoses et autres arbo-bactérioses-zoonoses. Colloque européen francophone, 2003, 131

WASTLING J.M., NICOLL S., BUXTON D. Comparison of two gene amplification methods for the detection of *Toxoplasma gondii* in

Experimentally infected sheep

J. Med. Microbiol., 1993, 38(5), 360-365

WEISSMANN J. Presumptive *Toxoplasma gondii* abortion in sheep Can. Vet. J., 2003, 44, 322-324

WESLEY I.V., LARSON D.J., HARMON K.M., LUCHANSKY J.B., SCHWARTZ A.R.

A case report of sporadic ovine listeria meningoencephalitis in Iowa with an overview of livestock and human cases J. Vet. Diag. Invest., 2002, 14, 314-321

WHITTEN P.L., LEWIS C., RUSSELL E., NAFTOLIN F. Potential adverse effects of phytoestrogens J. Nutr., 1995, 125(3), 771S-776S

WILLENS H., JÄGER C., BALJER G. Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii* J. Bacteriol., 1998, 180, 3816-3822

WILSMORE A.J. Goitre, growth retardation and protozoan infection in a lamb Br. Vet. J., 1982,

138(6), 501

WOLDEHIWET Z. The effects of tick-borne fever on some functions of polymorphonuclear cells of the sheep J. Comp. Pathol., 1987, 97,481-

## RESUME

Les causes infectieuses d'avortement chez les brebis sont nombreuses : chlamydie, Toxoplasmose, fièvre Q, salmonellose, compylobacteriose... Des examens complémentaires sont indispensables.

Pour établir un diagnostic de certitude, en vue d'un traitement et d'une prophylaxie adaptée.

Plus rarement, des facteurs non infectieux peuvent être mis en cause : carence alimentaire, substances toxiques.

Ce travail vise à proposer un protocole d'analyses à réaliser. Lors de résultats infructueux, des analyses de routine concernant les maladies abortives.

Cette étude bibliographique est consacrée aux causes infectieuses et non infectieuses responsables d'avortement chez la brebis.

## ABSTRACT

There are numerous infectious causes of abortion in ewes: chlamydiosis, query fever, salmonellosis, and compylobacteriose... Laboratory investigations are essential to establish a strong diagnosis.

In order to adjust the treatment and the prevention.

Rarely, non-infectious factors like alimentary deficiency or toxicity are involved.

The aim of this work is to propose a diagnosis procedure.

The bibliographical part is devoted to infectious and not infectious causes of ewe's abortion.

## الموجز

الأسباب المعدية في الإجهاض الأغنام عديدة: داء الكلاميديا , الحمى , السالمونيلا , كومبيلوباكتيريوز ... هناك حاجة الى اختبارات اضافية لوضع التشخيص النهائي و توفير العلاج و الوقاية المناسبة .

اكثر نادرا، العوامل غير المعدية يمكن ان تكون من العوامل المسببة نقص الغذاء , المواد السامة

يهدف هذا العمل الى اقتراح بروتوكول اختبار لتحقيقه عندما تكون نتائج التحليلات الروتينية على الامراض فاشلة.

تخصص هذه الاطروحة البيبليوغرافية اسباب المعدية والغير معدية المسؤولة عن الاجهاض عند النعاج.