الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
—
Université
Yahia FARES de MEDEA

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
——
جامعةيحي فارس بالمدية

N°:……/CSF/2018

POLYCOPIÉ DE COURS

« Les zoonoses majeures »

Auteur :

Khames Maamar

Destiné aux étudiants de

Discipline : Biologie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses, Microbiologie appliquée

Niveau : 1ère année et 2ème année master

Année :
Approuvé par le Conseil Scientifique de la Faculté en date du :

Sommaire

I. Généralité	1
I.1. Définition et délimitation	1
I.2. Zoonose	1
I.3. Maladies et infections	1
I.4. Transmission	2
I.5. Importance	3
I.5.1. La gravité médicale	3
I.5.2. La fréquence	3
I.5.3. Leur impact économique	4
I.6. Etiologie	4
I.7. Symptomatologie	5
I.8. Epidémiologie	5
I.8.1. Epidémiologie analytique	5
I.8.1.1. Les sources de l'infection	5
I.8.1.2. Les voies de transmission	6
I.8.2. Epidémiologie synthétique	7
I.8.2. 1. Circonstance de la contamination de l'Homme	7
I.8.2.2. Modalités de transmission des agents zoonotiques bactériens et viraux à partir d'hôte (s) réservoir (s).	7
I.8.2.3. Zoonoses émergentes et concept « One Health » (une seule santé) Circonstances d'émergence	8
II. Arboviroses (Généralités)	10
II.1. Epidémiologie	12
II.2. Aspects cliniques	14
II.3. Diagnostic	15
II.4. Lutte contre les arboviroses	16
III. La tuberculose animale : généralités	18
III.1. Définition	18
III.2. Historique	18
III.3. Importance	19
III.4. Bactériologie	19
III.4.1. Le monde mycobactérien	19
III.4.2. Quelques caractéristiques essentielles des bacilles tuberculeux	21
III.5. Rôle pathogène pour les diverses espèces	22
III.6. Pouvoir allergène	23
III.7. Tuberculose bovine	23
III.7.1. Pathogénie	23
III.7.1.1. Conditions de l'infection	23
III.7.1.2. Etapes de l'infection	24
III.7.1.2.1. Etape primaire (primo-infection)	24
III.7.1.2.2. Tuberculose secondaire	25
III.7.2. Réaction de l'organisme infecté	25
III.7.3. Signes cliniques	25
III.7.4. Lésions	26
III.7.5. Epidémiologie	26
III.7.5.1. Epidémiologie descriptive	26

III.7.5.2. Epidémiologie analytique	27
III.7.5.2.1. Sources de contagion	27
III.7.5.2.2. Modalité de contagion	28
III.7.5.2.2.1. Modes de transmission	28
III.7.5.2.2. 2. Voies de pénétration	29
III.7.6. Diagnostic	31
III.7.6.1. Diagnostic clinique, necropsique et différentiel	31
III.7.6.2. Diagnostic expérimental	31
III.7.7. Prophylaxie sanitaire	45
III.7.7.1. Dépistage des élevages infectés	45
III.7.7.2. Mesures de limitation	47
III.7.7.3. Assainissement des élevages infectés	47
III.8. La tuberculose humaine	48
III.8.1. Infection humaine à *Mycobacterium bovis (et M. Caprae)*	48
III.8.2. Infection humaine zoonotique à Mycobacterium tuberculosis	50
III.8.3. Infection humaine à *Mycobacterium microti*	51
III.8.4. Infection humaine due au complexe Mycobacterium aviumintracellulaire (MAC)	51
III.8.5. Mycobacterium atypiques autres que les MAC	52
IV. La brucellose animale	54
IV.1. Brucellose bovine (Bovine brucellosis)	55
IV.1.1. Définition	55
IV.1.2. Espèces affectées	55
IV.1.3. Importance	56
IV.1.4. Etiologie et pathogénie	56
IV.1.5. Etapes de l'infection	57
IV.1.6. Mécanismes de l'avortement	58
IV.1.7. Etude clinique	58
IV.1.8. Epidémiologie	59
IV.1.8.1. Analytique	59
IV.1.8.2. Synthétique	61
IV.1.9. Diagnostic	62
IV.1.9.1. Epidémio-clinique	62
IV.1.9.2. Différentiel	62
IV.1.9.3. Expérimental	62
IV.1.10. Prophylaxie	65
IV.1.10.1. Prophylaxie sanitaire	65
IV.1.10.2. Prophylaxie médicale	66
IV.2. Brucellose ovine et caprine (Ovine and caprine brucellosis)	67
IV.2.1. Espèces affectées	67
IV.2.2. Importance	67
IV.2.3. Etiologie et pathogénie	68
IV.2.4. Etude clinique	68
IV.2.5. Epidémiologie	69
IV.2.5.1. Analytique	69
IV.2.5.2. Synthétique	69
IV.2.6. Diagnostic	70
IV.2.6.1. Clinique	70

IV.2.6.2. Différentiel	70
IV.2.6.3. Expérimental	70
IV.2.7. Prophylaxie	70
IV.2.7.1. Prophylaxie sanitaire	70
IV.2.7.2. Prophylaxie médicale	71
IV.3. Brucellose canine	72
IV.3.1. Infection du chien par *Brucella abortus*, *melitensis* ou *suis*	72
IV.3.2. Infection du chien par *Brucella canis*	72
IV.3.2.1. Définition	72
IV.3.2.2. Espèces affectées	73
IV.3.2.3. Etiologie et pathogénie	73
IV.3.2.4. Etude clinique et lésions	73
IV.3.2.5. Epidémiologie	74
IV.3.2.5.1. Epidémiologie analytique	74
IV.3.2.5.2. Epidémiologie synthétique	74
V.3.2.6. Diagnostic	74
IV.3.2.6.1. Diagnostic clinique	74
IV.3.2.6.2. Diagnostic expérimental	74
IV.3.2.7. Traitement	75
IV.3.2.8. Prophylaxie	75
IV.4. Epididymite contagieuse du bélier	75
IV.4.1. Définition	75
IV.4.2. Espèces affectées	76
IV.4.3. Etiologie et pathogénie	76
IV.4.4. Etude clinique et lésions	77
IV.4.5. Epidémiologie	78
IV.4.5.1. Epidémiologie analytique	78
IV.4.5.2. Epidémiologie synthétique	78
IV.4.6. Diagnostic	79
IV.4.6.1. Diagnostic clinique	79
IV.4.6.2. Diagnostic expérimental	79
IV.4.7. Prophylaxie	80
IV.4.7.1. Prophylaxie sanitaire	80
IV.4.7.2. Prophylaxie médicale	80
IV.5. Vaccins à *B. abortus* et *B. melitensis*	80
IV.5.1. Vaccin à *B. abortus*	80
IV.5.2. Vaccin à *B. melitensis*	81
IV.6. La brucellose humaine	82
IV.6.1. Etude clinique, diagnostique et thérapeutique	83
IV.6.2. Prophylaxie	85
V. LA Rage	86
V.1. Définition	86
V.2. Synonymie	87
V.3. Historique	87
V.4. Espèces affectées	87
V.5. Distribution géographique	87
V.6. Importance	88
V.7. Virologie	88

V.7.1. Morphologie, propriétés physiques et chimiques	88
V.7.2. Culture	88
V.7.3. Pouvoir pathogène	89
V.7.4. Pouvoir antigène et immunogène	89
V.8. Pathogénie	91
V.9. Expression clinique et issue de l'infection	91
V.10. Signes cliniques	92
V.10.1. Rage du chien	93
V.10.1.1. Rage furieuse	93
V.10.1.2. Rage paralytique	96
V.10.2. Rage du chat	96
V.10.3. Rage des ruminants	97
V.10.4. Rage du cheval	100
V.11. Épidémiologie	101
V.11.1. Épidémiologie descriptive	101
V.11.2. Épidémiologie analytique	101
V.11.2.1. Virulence	101
V.11.2.2. La réceptivité	105
V.11.2.3. Modalités de la contagion	106
V.11.3. Épidémiologie synthétique	108
V.12. Diagnostic	109
V.12.1. Diagnostic sur le terrain	110
V.12.2. Diagnostic différentiel par espèce animale	111
V.13. Rage chez l'Homme	113
V.13.1. Evolution de la maladie	113
V.13.2. Lésions	114

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Récapitulatif des catégories d'agents pathogènes et d'exemples de maladies qui leur correspondent.	3
2	Principales mycobactéries actuellement reconnues	20
3	Pouvoir pathogène des principaux bacilles tuberculeux pour les différentes espèces animales et l'Homme.	23
4	Tableau synoptique des divers moyens de mise en évidence de mycobactéries dans un prélèvement	32
5	Résultats de l'IDS	38
6	Grille de lecture de l'IDC	41
7	Choix d'une méthode de tuberculination	44
8	Espèces, biovars et hôtes préférentiels de *Brucella*	54
9	Durée de survie des *Brucella* dans diverses matières contaminées.	60
10	Les espèces zoonotiques de *Brucella*	82
11	Etude clinique, diagnostique et thérapeutique de la brucellose humaine	84
12	Fréquence des symptômes observés chez des bovins atteints de rage expérimentale	100

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Représentation schématique de la distribution des principaux arbovirus, notamment zoonotiques, au sein des groupes de classification des virus	11
2	Modèle explicatif de l'origine de la tuberculose dans un élevage bovin	30
3	Evolution de l'hypersensibilité retardée	34
4	Lieu de l'injection de la tuberculine pour une IDS	37
5	Caractéristiques de la réaction tuberculinique	38
6	Lieux d'injection des tuberculines pour une IDC	40
7	Représentation graphique des résultats obtenus avec l'IDC	42
8	Représentation graphique des résultats obtenus avec l'IDC dans un cheptel atteint de tuberculose (figure 8a) et dans un cheptel atteint de paratuberculose (figure 8b).	43
9	Schéma épidémiologique de la brucellose zoonose (hôtes préférentiels mais non exclusifs)	83
10	Représentation schématique de trois durées de l'évolution de la rage	104
11	Représentation schématique des chances de non contamination d'une personne mordue à J0 par un chien mis ultérieurement sous surveillance et qui reste normal (cliniquement sain) au cours de la surveillance	105
12	Représentation schématique du cycle épidémiologique de la rage vulpine	109

I. Généralité

I.1. Définition et délimitation

Cette définition donnée en 1959 par les experts de l'O.M.S. appelle quelques commentaires destines à en expliciter les différents termes et délimiter ainsi le cadre des zoonoses.

I.2. Zoonose

Terme crée a partir des deux racines grecques : **zoo = animal et nosos = maladie** (par Virchow au 19eme siècle).

Le terme ≪ zoonose ≫ serait la contraction, par commodité de langage, des termes plus rebarbatifs :

- Zoo-anthroponose : évoquant la transmission de l'animal vers l'Homme ;
- Anthropo-zoonose : évoquant la transmission de l'Homme a l'animal.

Ce terme ne signifie pas ≪ Maladie des animaux ≫ mais ≪ **Maladie** (sous-entendu de l'Homme) **due aux animaux** ≫, ce qui signifie que les animaux jouent un **rôle causal** dans la transmission de l'agent pathogène à l'Homme. Cela permet de différencier les zoonoses des maladies historiquement d'origine animale mais qui ont cessé de l'être suite à une adaptation de l'agent pathogène à l'espèce humaine (ex. : SIDA, dont le virus a été initialement transmis de singes à l'Homme, mais qui à cessé de l'être à un moment donné, en raison de son adaptation à l'espèce humaine et à une transmission devenue strictement interhumaine).

On peut schématiquement distinguer deux catégories de zoonoses :

- celles pour lesquelles une source animale est obligatoire pour qu'un humain s'infecte (sauf éventuelles exceptions). C'est le cas pour la rage, la brucellose, la morve, la tularémie… dans le cas de telles maladies, l'Homme est un **cul-de-sac épidémiologique** ;
- celles pour lesquelles une **transmission interhumaine secondaire** est possible. Néanmoins, une fois le foyer ou l'épidémie maîtrisée, une source animale sera de nouveau nécessaire pour l'émergence de nouveaux cas humains. C'est le cas pour la peste, la maladie à virus Ebola, les TIAC à Salmonelles.

I.3. Maladies et infections

Le terme d'infection doit être pris au sens large, englobant les agents microbiens et parasitaires responsables de zoonoses. La juxtaposition des termes ≪ infection ≫ et ≪ maladie ≫ signifie qu'un agent zoonotique peut occasionner chez les animaux sources et/ou chez l'Homme à la fois des manifestations cliniques (maladie) et/ou une forme inapparente.

Ces termes éliminent du cadre des zoonoses :

- les maladies causées à l'Homme par des animaux, mais qui ne sont pas des maladies infectieuses (envenimation ophidienne, pneumonie allergique des éleveurs d'oiseaux, allergie aux poils de chat, etc.) ;
- les maladies dont les agents sont spécifiquement pathogènes pour l'Homme, lorsqu'ils sont transmis par des animaux ou des denrées d'origine animale qui sont de simples véhicules (passifs ou mécaniques) de ces agents (ex.: agents de la scarlatine, de la poliomyélite, transmis accidentellement par le lait, les viandes…).

I.4. Transmission

Notion de **transmissibilité,** différenciant ≪ zoonoses ≫ et ≪ maladies communes à l'animal et à l'Homme. ≫ : cette dernière appellation implique seulement une étiologie commune à la maladie affectant l'animal et l'Homme **indépendamment l'un de l'autre** (Ex. des gangrènes gazeuses, non zoonotiques puisque l'Homme et l'animal s'infectent à partir d'un même réservoir tellurique sans lien entre les deux. Il n'est pas toujours facile de prouver dans ce cas si un agent pathogène, notamment nouvellement identifié, est zoonotique ou présent indépendamment chez les animaux et l'Homme (ex. SARM, *Mycobacterium hominisuis*…), même si des techniques de typage moléculaire peuvent contribuer à résoudre certaines de ces énigmes.

La transmission exclut les maladies qui relèvent seulement de la transmission expérimentale et qui engloberaient la grande majorité des maladies infectieuses de l'Homme (en particulier, transmission expérimentale à la souris).

La transmission à partir des animaux vertébrés est restrictif, mais assez large car comprend : mammifères, oiseaux, poissons, reptiles…domestiques et sauvages.

L'inter-transmissibilité des zoonoses, qui peut s'exercer dans le sens Animal - Homme (le plus souvent) mais aussi Homme - Animal. Cette 2ème option est loin d'être systématique, notamment lorsque l'Homme représente un **cul-de-sac épidémiologique** (*Exemple : rage, West-Nile….).* C'est pourquoi cette mention est mise entre parenthèses.

Il existe aussi des zoonoses ≪ **réversibles** ≫, l'agent étant transmis de l'Homme à l'animal, lequel peut à son tour retransmettre cet agent à l'Homme (ex. : *Mycobacterium tuberculosis*).

Enfin, pour certaines zoonoses c'est historiquement l'Homme qui a été à l'origine de la transmission d'un agent pathogène à une espèce animale et non l'inverse. Ainsi, l'ancêtre de *Mycobacterium bovis,* agent de la tuberculose bovine, a initialement été transmis aux bovidés par l'Homme à l'occasion de la domestication.

Tableau 1 : récapitulatif des catégories d'agents pathogènes et d'exemples de maladies qui leur correspondent.

Spécifiques des animaux	Spécifiques de l'Homme	Communs a l'Homme et aux animaux sans transmission de l'un a l'autre	Zoonotiques
Maladie de Carre du chien	Rougeole	Espèces de *Clostridium* agents de gangrènes gazeuses	Brucellose, rage

Néanmoins, la place des zoonoses ne cesse de croitre. En effet, à l'heure actuelle, environ 75% des maladies humaines émergentes sont zoonotiques. Par ailleurs, le positionnement d'une maladie dans une de ces catégories peut ne pas être définitivement figé dans le temps (ex. SIDA).

I.5. Importance

Outre le fait que leur **nombre** est très élevé et ne cesse de croitre, pour différentes raisons (cf. ≪ Zoonoses émergentes ≫), l'importance des zoonoses tient à différents facteurs, associes ou pas :

I.5.1. La gravité médicale : certaines zoonoses sont (quasi) **inéluctablement mortelles**, telle la rage, d'autres toujours **sévères** (brucellose, tuberculose, leptospiroses, morve, tularémie, listériose, encéphalites virales…), d'autres généralement **bénignes**, comme la vaccine, la maladie de Newcastle…

Cependant, la gravité médicale d'une zoonose classiquement bénigne peut varier beaucoup en fonction des individus, notamment chez les personnes en état d'immunodépression dont le nombre augmente.

I.5.2. La fréquence : certaines zoonoses sont très fréquentes (ex. : pasteurellose d'inoculation, salmonellose…). Inversement, d'autres zoonoses n'existent même pas dans le pays. Cependant, le fait que l'Homme soit menacé peut conduire à l'application de mesures de lutte extrêmement onéreuses, sur la base du principe de précaution.

I.5.3. Leur impact économique : pour certaines d'entre elles, cet **impact** se surajoute alors à l'impact zoonotique : tuberculose, brucellose, influenza aviaire hautement pathogène H5N1 zoonotique…

En fonction de leur fréquence et de leur gravité chez l'Homme, les zoonoses ont été divisées en catégories.

Zoonoses majeures : les plus fréquentes ou les plus graves : rage, brucellose, tuberculose, salmonelloses…

Zoonoses mineures : rares et bénignes : maladie de Newcastle, ecthyma…

Zoonoses exceptionnelles, certaines pouvant être très graves (encéphalite B ; maladie de Marburg).

Cette classification (cf. annexe) est cependant très relative, valable au moment et à l'endroit ou elle est établie.

On range enfin sous le vocable ≪ **Zoonoses potentielles** ≫ ou ≪ **incertaines** ≫ des maladies communes dont la transmissibilité est suspectée mais pas prouvée : *Ex : Histoplasmose, infections par Paramyxovirus parainfluenzae ;* Il n'est pas (encore) formellement établi que l'animal soit une source d'infection pour l'Homme.

Les zoonoses occupent une place particulière parmi les maladies émergentes et leur importance tend à augmenter mécaniquement : en effet, 75% environ des maladies infectieuses et parasitaires émergentes humaines sont des zoonoses. Les zoonoses émergentes les plus fréquentes sont dues à quatre principales catégories d'agents, avec des interpénétrations entre certaines d'entre elles : **virus à ARN** (plus facilement adaptables à l'homme car les mutations intéressant l'ARN ne sont pas corrigées), agents transmis par voie alimentaire (notamment des bactéries connues mais présentant des profils nouveaux d'**antibiorésistance**), agents ayant comme source directe ou indirecte la **faune sauvage**, et bactéries et virus (à ARN) **vectorisés par des arthropodes** (prolifération et extension géographique associées aux changements climatiques, transport sur de nouveaux territoires des arthropodes vecteurs et/ou des agents pathogènes…).

I.6. Etiologie

Les zoonoses sont qualifiées d'infectieuses ou de parasitaires en fonction de la nature de l'agent causal. Seules sont évoquées ici les zoonoses bactériennes et virales ainsi que celles associées à des prions (Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).

I.7. Symptomatologie

L'expression clinique des zoonoses est extrêmement **variée** tant chez l'Homme que chez l'animal : elles peuvent être à dominance septicémique, nerveuse, digestive, respiratoire, cutanée, muqueuse… à évolution plus ou moins rapide, plus ou moins grave… (cf. caractéristiques de chacune d'entre elles).

Certaines zoonoses s'expriment cliniquement chez l'Homme et l'animal ; elles sont dites :

- ≪ **isosymptomatiques** ≫ lorsque la symptomatologie est identique ou très voisine chez l'Homme et l'animal (*exemples : rage, morve*)

- anisosymptomatiques lorsque les manifestations sont différentes. Par exemple *:*

¨ *la fièvre charbonneuse, le rouget,* sont des maladies septicémiques chez les animaux, habituellement localisées et moins graves chez l'Homme ;

¨ *la brucellose*, maladie abortive chez les ruminants, se manifeste chez l'Homme sous différentes formes : aigue (septicémique), subaigüe (dite viscérale ou localisée, avec souvent localisation génitale chez l'Homme, ou ostéo-articulaire), et chronique (avec forte asthénie et atteinte ostéo-articulaire)

Certaines zoonoses sont cliniquement silencieuses chez l'animal source d'agents pathogènes pour l'Homme (e*xemples : pasteurellose d'inoculation, hépatite E, hantavirose*…). L'Homme est alors le ≪ révélateur ≫ de l'infection animale inapparente.

L'inverse est possible : l'apparition de la tuberculose dans une étable indemne s'explique parfois par l'existence d'une infection tuberculeuse non cliniquement exprimée de l'éleveur ou de son entourage.

I.8. Epidémiologie

I.8.1. Epidémiologie analytique

I.8.1.1. Les sources de l'infection

Les sources de l'infection humaine sont très nombreuses : ce sont l'animal vivant, les cadavres, les produits animaux et tous les objets qui peuvent être pollués.

L**es animaux vivants** : l'infection peut être cliniquement exprimée ou inapparente ou latente : **Les risques d'infection varient avec le degré d'expression clinique**. Ainsi, en cas de septicémie animale (ex. : *IAHP, rouget, peste, tularémie*), les animaux peuvent être très contagieux directement et/ou à l'origine d'une large contamination du milieu extérieur par les secrétions, excrétions, etc. Cependant, ce type d'évolution ne passe pas inaperçu si les animaux atteints sont visibles ; il permet de suspecter l'étiologie de la maladie et de prendre les précautions qui s'imposent.

Au contraire, les formes cliniquement **frustes** et plus encore inapparentes, certes quantitativement moins contaminantes, accroissent le risque en raison de leur insidiosité : *tuberculose, brucellose, salmonellose,* infection à virus *Influenza* IAFP H7N9, même si certains mutants IAHP sont apparus…De telles infections peuvent poser de délicats problèmes de dépistage chez l'animal.

L'infection de l'Homme par l'animal vivant se réalise soit de façon flagrante, plus ou moins **traumatisante** (ex. des contaminations par morsure ou griffure : *rage, sodoku, pasteurellose*…), soit, le plus souvent, de façon **inapparente**, notamment par contact ou inhalation, avec de très nombreux exemples : *tuberculose, brucellose, tularémie, grippes à virus H5N1, H7N9…*

L**es animaux morts, leur dépouille, les produits alimentaires, les produits manufacturés** peuvent constituer autant de sources d'infection, ainsi que l'ensemble du milieu extérieur.

Les espèces animales qui sont à l' origine de l'infection de l'Homme sont très diverses, parfois pour une même zoonose.

I.8.1.2. Les voies de transmission

Comme pour toutes les maladies infectieuses, la contagion peut être selon les zoonoses **directe** ou **indirecte**.

Une voie peut être exclusive, inversement la transmission peut emprunter des voies multiples. Des exemples sont donnés ci-dessous :

- respiratoire : brucellose, chlamydiose, fièvre Q, tuberculose, grippe a virus H5N1…
- digestive : brucellose, yersinioses, salmonellose et autres TIAC, tuberculose…
- transcutanée et/ou muqueuse : brucellose, leptospirose, rouget, varioles, zoonoses transmissibles par des arthropodes vecteurs (moustiques, puces, tiques…) comme les arboviroses …

I.8.2. Epidémiologie synthétique

I.8.2. 1. Circonstance de la contamination de l'Homme

Elles peuvent être ramenées à quatre grandes catégories :

- Zoonoses professionnelles (en anglais : ≪ occupational zoonoses ≫) : Contractées au cours de l'exercice normal d'une profession qui expose au contact des animaux vivants, cadavres, carcasses et divers produits d'origine animale : éleveurs, bouchers, équarrisseurs… ouvriers des cuirs, des peaux, de la laine, vétérinaires.

Certaines zoonoses sont inscrites sur la liste des ≪ **maladies professionnelles** ≫ et prises en considération pour des catégories professionnelles par décrets relatifs à la législation sur le travail en application du Code de la Sécurité Sociale : borréliose de Lyme sous ses différentes formes cliniques, brucellose, dermatophytoses d'origine animale fièvre charbonneuse, leptospiroses rage, mycobactérioses dues à certaines mycobactéries atypiques, comme *M. marinum* ou *M. xenopi,* rickettsioses, tuberculose, tularémie…

- Zoonoses accidentelles dont zoonoses alimentaires: Conséquences d'une contamination imprévisible ou difficilement prévisible, ≪ accidentelle ≫ : telles la rage (morsure), ou la brucellose et la salmonellose… (Absorption d'une denrée d'origine animale apparemment saine).

- Zoonoses de loisirs: Variété des précédentes et contractées à la faveur de diverses occupations ≪ non professionnelles ≫ : leptospirose après une baignade dans des eaux contaminées, tularémie au cours d'une partie de chasse, fièvre Q en passant à proximité d'une pâture occupée par des ruminants infectés…

- Zoonoses familiales: Transmissibles aux membres de la maison par les animaux de compagnie : maladie des griffes du chat, psittacose, choriomeningite lymphocytaire, tuberculose, échinococcose…

I.8.2.2. Modalités de transmission des agents zoonotiques bactériens et viraux à partir d'hôte (s) réservoir (s).

- **Transmission directe**: de nombreuses zoonoses infectieuses (*rage, fièvre charbonneuse, brucellose*…) entrent dans cette catégorie, même si d'autres hôtes peuvent intervenir (ex. : chat pour la *rage*)

- **Transmission indirecte à partir du réservoir**: des lors que l'on exclut ici les zoonoses parasitaires, impliquant un rôle particulier des divers acteurs du cycle parasitaire, diverses modalités sont possibles, dont les modalités suivantes :

- Pour certaines zoonoses bactériennes et surtout virales, le réservoir sauvage n'a que de très faibles probabilités de contact avec l'Homme. Dans ce cas, une autre espèce, sauvage ou domestique, appelée **espèce relais**, peut jouer le rôle de ≪ facilitateur ≫ de l'infection humaine. Cela est le cas, par exemple, pour deux zoonoses d'émergence récente : l'infection à virus Nipah (réservoir : chauve-souris, hôte relais, au moins en Malaisie : porc) et pour le SRAS (réservoir : chauve-souris, hôte relais : civette). C'est aussi régulièrement le cas pour l'infection à virus Ebola (primates non humains relais de la transmission) ;

- **Transmission alimentaire** : ce n'est pas l'animal lui-même qui peut transmettre directement l'agent, mais des aliments d'origine animale qui servent de relais de transmission (ex.: agent de l'ESB). Cette modalité peut être obligatoire ou pas. Dans ce dernier cas, elle peut être la modalité la plus fréquente (ex. : Listériose) ou pas (ex. : tuberculose) par rapport une transmission par un animal réservoir ou hôte relais ;

- **Transmission vectorisée** : un vecteur arthropode assure la transmission **biologique** à l'Homme. C'est le cas des **arboviroses** (ex. Infection West Nile, dont le virus est entretenu par l'avifaune et est transmis à l'Homme par un moustique)**, de maladies bactériennes à transmission vectorisée** (ex. maladie de Lyme, dont l'agent est transmis par des tiques), **de protozooses** (ex. Leishmaniose, dont l'agent est transmis par des phlébotomes) … Beaucoup de maladies émergentes ou reémergentes entrent dans cette catégorie.

A noter que la même maladie peut bénéficier de plusieurs modes de transmission, comme l'illustrent de nombreux exemples : brucellose, fièvre de la vallée du Rift, fièvre Q….

I.8.2.3. Zoonoses émergentes et concept « One Health » (une seule santé) Circonstances d'émergence

Ainsi que cela a déjà été précise, les zoonoses connaissent actuellement une période que l'on pourrait qualifier de faste. Si des émergences d'agents zoonotiques ont toujours été présentes, on tend actuellement à considérer que deux périodes ont été particulièrement propices dans l'Histoire de l'Homme à l'émergence de zoonoses :

- celle de la sédentarisation humaine, qui a conduit à des contacts accrus avec les animaux, qu'il s'agisse de prédateurs alimentaires comme les rongeurs ou d'animaux amènes à la domestication ;
- la période contemporaine, qui survient de façon d'autant plus spectaculaire qu'elle succède à une époque (années 1940-80) durant laquelle de nombreux scientifiques ont cru à la disparition des maladies infectieuses, du fait de l'avènement de vaccins et d'antibiotiques.

L'Homme a joué et continue de jouer un grand rôle dans ce processus. De très nombreux facteurs, qu'il n'est pas possible de détailler ici, concourent à cette émergence. Citons :

- la révolution de l'élevage, sans doute la plus importante historiquement depuis la domestication : l'augmentation des besoins en protéines animales a engendré la création de races spécialisées, plus fragiles immunologiquement, la densification et l'augmentation considérable de la taille des élevages (ex. élevages de porcs en Chine et épidémie à *Streptococcus suis*), l'augmentation des stress, la suppression de la diversité, l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance ou dans le cadre de l'antibio-prophylaxie…. Tous ces éléments contribuent à une augmentation de l'émission d'agents pathogènes, à l'apparition de variants, notamment de souches antibioresistantes, et à l'augmentation de la probabilité de contamination humaine, surtout lorsque ces élevages sont situés en zone périurbaine.
- L'importance des marches d'animaux vivants (ex. SRAS, grippe à virus H5N1, H7N9…), ainsi qu'une augmentation de la demande en viande de brousse, laquelle engendre des risques de transmission zoonotique associés à la chasse plutôt qu'au stade de la consommation de viande ;
- La mondialisation des échanges : humains, animaux (transport à longue distance d'agents zoonotiques, notamment ceux ayant émergé en élevage industriel, ou bien de ceux hébergés par des animaux de compagnie ou « exotiques » destinés à des zoos: ex. Peste, Monkey Pox), végétaux ou industriels (transport à longue distance d'arthropodes vecteurs de zoonoses (ex. hypothèse du transport jusqu'à New York de moustiques infectés par le virus West Nile dans des pneus usagés) ;
- Action sur les environnements naturels, de façon directe ou indirecte. De façon directe, la déforestation pour la mise en place de pâturages, de routes…, rapproche l'Homme et/ou ses

animaux domestiques d'une part et des réservoirs animaux. Ainsi, le rôle de réservoir des chauves-souris, qui représentent 20% des espèces de mammifères de la planète et semblent particulièrement adaptées pour héberger de nombreux agents à potentiel zoonotique, est de plus en plus mis en exergue (ex. : infection à virus Hendra, Nipah, SRAS…), en partie parce que des interfaces de plus en plus nombreuses se sont créées avec l'Homme et/ou ses animaux domestiques. Par ailleurs, la prolifération favorisée par l'Homme de certaines espèces, que ce soit à des fins de protection animale (ex. blaireau en Angleterre et tuberculose bovine) ou à des fins lucratives (lâcher de chiens viverrins en Europe de l'Est et rage), peut entrainer l'apparition de nouveaux réservoirs et la réémergence de maladies zoonotiques dont la fréquence avait diminue. L'augmentation de la densité des vecteurs arthropodes d'agents zoonotique et/ou de leur zone d'expansion géographique contribue par ailleurs à l'émergence de certaines zoonoses (maladie de Lyme). Les changements climatiques actuels contribuent à la fois à l'augmentation de la colonisation de nouveaux territoires par certains vecteurs et/ou réservoirs.

- Concept ≪ One Health ≫ :

Le concept d'une seule sante (en fait déjà mis en application à maintes reprises dans l'Histoire) a été théorisé et est né officiellement en 2008 sous l'égide de la ≪ Wildlife Conservation Society ≫, de l'OMS, de l'OIE et de la FAO1. Diverses émergences, dont celle de l'ESB, des infections à virus Ebola, Nipah, Hendra, à souches antibioresistantes, ont contribué à la naissance de ce concept, mais c'est l'émergence du virus H5N1 zoonotique en 2003 qui a fait office d'électrochoc.

Selon l'OMS, il s'agit d'un ≪ effort commun de plusieurs disciplines travaillant à l'échelle locale, nationale et mondiale pour optimiser la santé des personnes, des animaux et de l'environnement ≫.

Le concept ≪ One Health ≫ est donc une approche globale de la santé et donc de la lutte contre les dangers qui s'intègrent dans ce concept, en particulier les zoonoses.

II. Arboviroses (Généralités)

Les arboviroses sont des malades dues à des ≪ virus entretenus principalement dans la nature par transmission biologique de vertébré à vertébré par l'intermédiaire de vecteurs arthropodes hématophages ≫, c'est-a-dire des **arbovirus** (abréviation de ≪ *arthropod borne virus* »).

La définition des arbovirus est une **définition épidémiologique** fondée sur leur **transmission biologique** assurée par certains arthropodes. Sur le plan taxonomique en revanche, les arbovirus se repartissent entre huit familles virales et 14 genres. Les principaux arbovirus pathogènes, et en particulier ceux qui sont zoonotiques, appartiennent à trois familles

(*Bunyaviridae, Flaviviridae* et *Togaviridae*), et plus marginalement à d'autres familles, ainsi que le montrent la figure 1.

On connait actuellement plus de 600 **arbovirus** et leur nombre augmente régulièrement, d'une dizaine par année, en fonction d'isolements réalisés à partir des arthropodes et d'hôtes vertébrés. Parmi cet immense groupe de virus, certains sont strictement **spécifiques de l'animal**; D'autres ne sont connus que chez l'Homme (ex.: virus des dengues). Cependant, dans ce cas, on peut soupçonner l'existence d'un réservoir animal encore méconnu. **La plupart des arbovirus peuvent infecter à la fois l'Homme** (prés de 140 arbovirus identifiés) **et des animaux,** dont certains en constituent le **réservoir** et sont donc zoonotiques.

Si les arbovirus sont répandus sur tous les continents et sous tous les climats, leur distribution géographique est notamment tributaire de celle du/des vecteur(s). C'est pourquoi on trouve (encore) une plus grande variété de ces agents sous les tropiques que dans les régions tempérées.

Les espèces affectées sont très nombreuses : presque toute la gamme zoologique d'homéothermes ou d'ectothermes peut servir d'hôte régulier ou occasionnel. Il s'agit la d'un fait assez exceptionnel en virologie, ou le spectre est souvent limité, puisque beaucoup d'arbovirus peuvent se multiplier dans des cellules de mammifères, d'oiseaux, de reptiles et d'arthropodes.

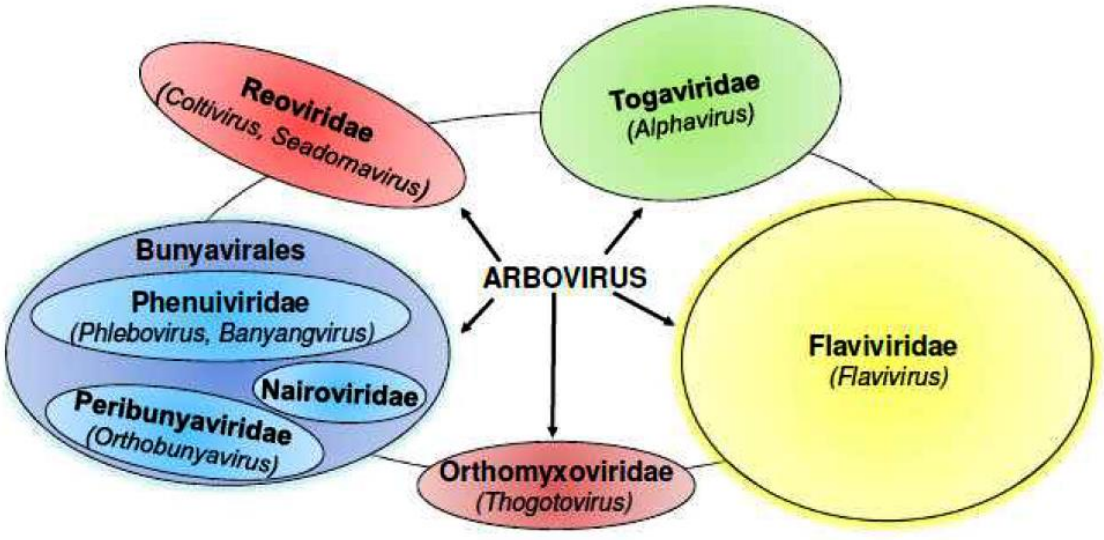


Figure 1. Représentation schématique de la distribution des principaux arbovirus, notamment zoonotiques, au sein des groupes de classification des virus

II.1. Epidémiologie

Le cycle épidémiologique de base des arbovirus est : Vertébré(s) - Arthropode piqueur - Vertébré(s).

La nature même de ce cycle de base entraine des conséquences :

Les arboviroses sont des **maladies saisonnières** en zone tempérée ou en zone tropicale à saisons tranchées, sous la dépendance de la présence et de la pullulation des arthropodes ;

Elles sont plus particulièrement localisées en fonction des conditions écologiques favorables aux vecteurs : par exemple, régions basses et marécageuses pour les arboviroses transmissibles par moustiques, présence d'hôtes de prédilection pour leur(s) repas de sang.

Elles sévissent sur un mode enzootique ou **endémique** avec parfois, pour certaines d'entre elles, lorsque des conditions particulières apparaissent, des vagues épizootiques ou épidémiques graves.

Pour que le cycle évoque ci-dessus puisse se dérouler, il faut :

- Que le virus soit présent dans la région ;
- Que la virémie d'hôtes vertébrés (espèces réceptives au virus, qu'elles interviennent en tant que réservoirs, hôtes relais et/ou hôtes accidentels) soit suffisante pour permettre l'infection d'un arthropode ;
- Qu'un/des arthropode(s) doté(s) de la compétence et de la capacité vectorielles requises soi(en)t présent(s) ;
- Que des hôtes réceptifs (Homme, animaux) partagent le même biotope que l'arthropode et soient piqués/mordus par lui.

Selon les cas, le réservoir animal de virus peut être unique ou multi-espèces, les vecteurs très spécifiques et en petit nombre ou au contraire nombreux, le cycle simple ou très complexe. Nous rencontrerons, au cours de l'étude systématique, des exemples de cycles simples et de cycles complexes (encéphalomyélite de type Ouest par exemple). Les différentes étapes de certains cycles sont bien connues. En revanche, pour d'autres arbovirus la **nature exacte du réservoir est encore inconnue**. Dans ce cas, la prophylaxie est rendue plus ardue en raison de l'ignorance de l'espèce (ou des espèces) sur laquelle il faudrait faire porter l'effort prophylactique.

Dans la nature, les vertébrés les plus souvent impliqués en tant que réservoir sont des **animaux sauvages** et notamment les chiroptères, rongeurs ou oiseaux. Les mammifères domestiques ou commensaux et l'Homme ne paraissent généralement pas être des réservoirs efficaces, même si ce n'est pas une règle absolue.

Diverses raisons expliquent le rôle des arthropodes dans la maintenance des arbovirus:

La compétence vectorielle est cruciale. Elle permet à l'arthropode de jouer le rôle de vecteur biologique et donc aussi d'hôte amplificateur. S'agissant de vecteurs qui ne piquent qu'une fois par stade, l'aptitude à assurer la transmission transtadiale de l'agent pathogène est une composante cruciale de la compétence vectorielle.

La transmission transovarienne (transmission de l'agent pathogène par une femelle infectée à sa descendance) peut être déterminante lorsqu'elle est possible. Le phénomène est fréquent chez les tiques et a également été mis en évidence chez les phlébotomes et les moustiques, mais de façon moins régulière.

La longévité des vecteurs est élevée en ce sens qu'une fois infecte le vecteur le reste de toute sa vie. Si chez les moustiques elle ne dépasse généralement pas 6 à 8 semaines (sauf hibernation des femelles en zone tempérée ou repos durant la saison sèche en zones tropicales), celle des tiques est beaucoup plus grande : plusieurs années chez les ixodides, jusqu'à 20 ans chez les ornithodores. Cependant, les phases hématophages, associées à la transmission possible d'arbovirus, sont de courte durée.

Nombre d'arboviroses sont classées parmi les maladies infectieuses émergentes ou reémergentes dans certaines régions géographiques (ex. : maladie à virus West-Nile, encéphalite à tiques, fièvre de la vallée du Rift, fièvre de Crimée-Congo, encéphalite japonaise …).

Ces phénomènes d'émergence ou de réémergence sont liés principalement:

- A la grande aptitude des virus à ARN en général, et des arbovirus en particulier à muter sans possibilité de correction des mutations. Ceci peut aboutir à la sélection de certains pathotypes très virulents
- A l'action de l'homme, qui favorise la prolifération des vecteurs dans certaines zones, et/ou contribue à les introduire dans des zones ou ils n'existaient pas (déforestation, reforestation, modification des pratiques agricoles, activités militaires, déplacements de populations, augmentation des transports humains, d'animaux, de végétaux…). Les 1ers effets du changement climatique favorisent notamment la pullulation de divers vecteurs et leur permettent de coloniser de nouveaux territoires vers le nord. La vicariance possible des vecteurs explique également l'extension géographique de certaines de ces maladies. Certaines modifications environnementales peuvent contribuer à l'augmentation de la capacité vectorielle, voire à la sélection de vecteurs dotés d'une plus grande compétence vectorielle et/ou à la fois ornithophiles et « mammophiles » …

En outre, l'activité humaine peut amener l'homme au contact de ces vecteurs et des réservoirs sauvages. La construction de barrages ou des aménagements d'irrigation, en favorisant la

création de gites larvaires de moustiques, sont souvent à l' origine de l'émergence ou de la réémergence d'arboviroses. La fièvre de la vallée du Rift, par exemple, est apparue en Egypte en 1977-1978, suite à l'aménagement du barrage d'Assouan et en 1987 dans la vallée du fleuve Sénégal en Mauritanie, suite à l'aménagement du barrage de Diama.

Les travaux de déforestation ont permis l'augmentation du nombre de cas de fièvre jaune en Amérique latine, en amenant l'homme au contact du réservoir selvatique du virus.

Le développement massif des transports intercontinentaux, notamment aériens, peut aussi contribuer à l'extension de l'aire des vecteurs et de l'agent qu'ils hébergent s'ils trouvent un biotope favorable. L'extension impressionnante de la maladie à virus West-Nile aux Etats-Unis à partir de 1999 et en Europe depuis quelques années, est le reflet de cette tendance à l'expansion des arboviroses au-delà de leurs territoires ≪ traditionnels ≫.

Des études sérologiques récentes ont montré que des arbovirus zoonotiques des genres *Bunyavirus*, *Flavivirus* et *Alphavirus* circulent dans les populations animales et/ou humaines d'Europe de l'Ouest et du Nord, sans avoir provoqué pour le moment de réels problèmes de sante publique.

- A l'amélioration combinée des protocoles de surveillance et des techniques d'investigation (techniques haut débit, avec ou sans *à priori*) : elles permettent la détection de virus dont on ne connaissait pas l'existence ou qui n'avaient jamais été décrits sur un territoire donné, sans qu'on puisse forcement déterminer s'ils y étaient présents auparavant.

II.2. Aspects cliniques

- **Grande fréquence des infections inapparentes**. La proportion des cas cliniquement exprimés (partie émergée de l'iceberg) ne représente qu'une petite partie de l'ensemble des infectés ;

- **Grande variété des signes cliniques**, ce qui rend le diagnostic clinique, sur un malade, très difficile ; cependant, la terminologie elle-même illustre la fréquence de trois syndromes :

- **Les syndromes fébriles algiques** : La forme la plus fréquente des arboviroses va de la simple fièvre à un **syndrome de type grippal**. La fièvre dure 2-3 jours, avec des céphalées accompagnées de photophobie, sudation, myalgies et arthralgies, parfois de nausées avec vomissements et diarrhée. Ces signes très peu caractéristiques peuvent constituer la seule symptomatologie d'une arbovirose, ou évoluer, après une courte phase de rémission, vers les formes plus graves ci-dessous, induites par une **localisation viscérale secondaire**.

- **Le syndrome hémorragique** : Après la phase aigue fébrile, survient un état de collapsus cardio-vasculaire brutal, avec des hémorragies gingivales, nasales, gastro-intestinales… et un état de choc terminal. Ce tableau est commun à toutes les viroses entrainant des fièvres

hémorragiques, qu'elles soient transmissibles par des moustiques (dengue, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift), par des tiques (fièvre de Congo-Crimée) et des phlébotomes (fièvre a phlébotomes) ou à transmission non vectorisée (ex. : fièvre Ebola, fièvre de Lassa…)

- **L'encéphalite** ou la méningo-encéphalite, due au neurotropisme marque de certains arbovirus : encéphalite à virus West Nile, encéphalites américaines de l'Est, de l'Ouest, du Venezuela, encéphalite de Saint-Louis, encéphalite japonaise B, encéphalite verno-estivale russe, fièvre de la vallée de la Murray.

- **Chez l'animal**, outre les manifestations décrites ci-dessus, des localisations viscérales variées : encéphalomyélites, gastro-entérites, hépatite, stomatite, avortements…

- Les signes cliniques sont variés avec trois formes principales : fébrile algique, hémorragique et encéphalique.

II.3. Diagnostic

Les **éléments d'orientation** sont cliniques, épidémiologiques et necropsiques. **La confirmation** repose selon le stade d'évolution de la maladie sur l'identification du virus et/ou sur la recherche des anticorps.

L'identification est désormais essentiellement basée, lorsqu'elles sont disponibles, sur des techniques moléculaires (RT-PCR et séquençage de gènes d'intérêt) qui peuvent être mises en œuvre à partir du sang au stade de virémie initiale ou des tissus de l'individu malade ou mort. Dans certains cas, un isolement sur cultures cellulaires appropriées peut être tenté, quand la culture n'est pas trop difficile à mettre en œuvre. En cas de culture (*in vivo* ou *in vitro*), l'identification repose sur des tests sérologiques et/ou moléculaires.

Le diagnostic sérologique est basé sur la cinétique des anticorps sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle. Les Ac neutralisants persistent pratiquement toute la vie.

En règle générale, le diagnostic d'arbovirose ne peut être réalisé que dans des laboratoires hautement spécialisés.

II.4. Lutte contre les arboviroses

Le traitement d'une arbovirose ne peut être que symptomatique et hygiénique. Dans quelques cas, cependant, il est possible de disposer de sérums et/ou d'antiviraux pour limiter le cours de la maladie.

La prophylaxie des arboviroses est très **difficile** en raison :

- De leur complexité épidémiologique ;

- De la pérennité du cycle d'infection, assurée par un/des réservoir(s) sauvage(s) inexpugnable(s) et souvent encore inconnu(s), par les vecteurs et par les interactions entre eux ;

- De la transmission à grande distance par les transports et les migrations ;
- Du faible intérêt de la mise à mort des animaux infectés ;
- Enfin, de la rareté d'un vaccin spécifique, sauf pour quelques arboviroses majeures.

La **prophylaxie médicale** peut s'adresser à l'Homme lorsque des vaccins existent, ce qui est rare (encéphalite japonaise, fièvre jaune, West Nile). La vaccination des animaux pour tarir la source de contamination de l'Homme est très rarement possible, n'étant pas économiquement envisageable en raison de la fréquence du portage inapparent. En outre, lorsque des vaccins existent, cette approche ne peut envisagée que chez les animaux domestiques, dont le rôle n'est important que dans le cas d'un nombre très limité d'arboviroses (ex. : fièvre de la vallée du Rift).

La prophylaxie sanitaire, **en milieu indemne**, vise à contrôler, voire à interdire l'introduction d'animaux à partir de zones infectées (ex.: interdiction de l'importation en France des chevaux provenant des régions d'Amérique ou sévit l'encéphalite équine de type Venezuela). Ou bien, les animaux peuvent être soumis à une quarantaine de durée suffisante pour qu'une éventuelle virémie méconnue ait disparu. Ces mesures restent parfois aléatoires à cause de l'existence de réservoirs ou d'hôtes relais sauvages, en particulier les oiseaux migrateurs pour lesquels tout contrôle est impossible. La prévention de l'introduction de vecteurs compétents infectés ou pas est une autre composante importante de la prévention.

En milieu infecté, la prophylaxie sanitaire doit viser à rompre le cycle de base de la transmission en agissant à chacune des étapes.

- Suppression des sources de virus par mise à mort : mesure théoriquement valable mais pratiquement irréalisable. On peut simplement parfois, limiter l'importance du réservoir (rongeurs par exemple).

- Lutte contre les vecteurs. Dans le cas des insectes, elle fait appel à de nombreux procèdes, chimiques surtout, parfois biologiques. Le prix de revient en est souvent élevé en raison de la prolificité extraordinaire des insectes. Par ailleurs, la pollution chimique induite et l'apparition d'insectes résistants sont un grave problème.

Dans le cas des tiques, une lutte systématique semble actuellement illusoire. Le ≪ détiquage ≫ des animaux domestiques peut être envisage ponctuellement lorsque ces animaux jouent un rôle important dans la contamination humaine à certaines périodes de leur vie économique (ex. : détiquage des ruminants domestiques quelques jours avant leur expédition à l'abattoir pour la prévention de la transmission de la fièvre de Crimée-Congo). La perspective de vaccins anti-tiques ≪universels ≫serait donc un énorme progrès.

- Protection des sujets sains par l'aménagement des habitations, des moyens de protection physique lors de travail en foret, l'emploi de répulsifs chimiques, le respect de précautions dans les laboratoires…

Dans les pays à structure sanitaire bien développée, il est possible de juguler l'évolution d'une arbovirose par la mise en œuvre de mesures médico-sanitaires intenses. L'exemple des USA ou la progression de l'encéphalite équine de type Venezuela a pu être arrêtée, malgré les nombreux problèmes soulevés, le prouve. Il en est de même pour la fièvre à virus West-Nile, apparue aux USA en 1999, et dont l'incidence a diminué (toutefois le virus s'est installé sur un mode enzootique) mais les pays à structure sanitaire moins élaborée, qui correspondent d'ailleurs aux zones de prédilection des arboviroses, maintiendront un état enzootique et endémique à partir duquel une diffusion vers des zones indemnes est une menace potentielle ou réelle.

III. La tuberculose animale : généralités

III.1. Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse, commune à l'Homme et à de nombreuses espèces animales. Elle est due à diverses espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium* : *M. tuberculosis, M. bovis*, *M. africanum*, *M. avium*…

Elle est caractérisée cliniquement par une évolution le plus souvent chronique et un grand polymorphisme. Sur le plan lésionnel, elle engendre des lésions inflammatoires : les tubercules ou granulomes tuberculeux.

III.2. Historique

La tuberculose est une maladie connue depuis l'Antiquité.

1546 : la nature contagieuse de la « phtisie » chez l'Homme est affirmée par Fracastor.

1810 : Laennec utilise le stéthoscope pour l'auscultation, effectue une étude clinique et nécropsique complète de la maladie ; il affirme que la « maladie perlière ou pomelière » des bovidés est de nature tuberculeuse.

Deuxième moitié du XIX° siècle : la tuberculose est une maladie de l'urbanisation et du taudis (350 cas pour 100 000 habitants à Paris). Sur 100 Français mourant entre 20 à 29 ans, plus de 42 succombent de la tuberculose.

1876 : les premiers sanatoriums sont ouverts en Allemagne.

1882 : Robert Koch met en évidence à partir de lésions humaines, le bacille tuberculeux (désigné depuis comme bacille de Koch).

A partir de 1889 : différenciation des trois bacilles qui seront être individualisés ultérieurement en espèces différentes : *M. tuberculosis* (humain), *M. avium* (aviaire) et *M. bovis* (bovin).

1890 : Koch met au point la « lymphe tuberculeuse », composée des produits solubles résultant de la culture du bacille dans du bouillon glycériné. Son application au diagnostic allergique de la maladie est proposée par Guttmann en 1891.

1908 à 1920 : une souche de *M. bovis* est repiquée sur pomme de terre biliée par Calmette et Guérin. Le B.C.G. est inoculé à l'Homme pour la première fois en 1921.
D'autres bacilles acido-alcoolo-résistants appelés « paratuberculeux » ont depuis été mis en évidence dans des milieux divers : smegma, fumier, beurre, eau, terre… En 1953, Pollak et Buhler isolèrent au Kansas à partir de malades morts de maladie non identifiée *: M. kansasii*, point de départ de recherches sur les « mycobactéries atypiques » qui interviennent en pathologie humaine et animale.

III.3. Importance

Toutes les espèces domestiques et sauvages d'animaux vertébrés peuvent être infectées par des bacilles appartenant au genre *Mycobacterium*.

Sur le plan économique, la tuberculose animale entraîne des pertes en viandes (saisies aux abattoirs), en lait et gêne le commerce et l'exportation.

Sur le plan hygiénique (santé publique)

La tuberculose humaine est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964.

Selon l'OMS (WHO, 2012), en 2011, environ 150 personnes pour 100 000 (étaient atteintes de tuberculose. En 2011, on estimait à 8,7 millions le nombre de nouveaux cas (dont 13 % de co-infections avec le VIH) et à 1,4 millions le nombre de décès. L'Inde et la Chine regroupent près de 40 % des cas identifiés dans le monde. Les tuberculoses multi résistantes (résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine qui sont les deux antituberculeux majeurs) concernaient, d'après les estimations de l'OMS, environ 630 000 cas en 2011, parmi les 12 millions de cas prévalents de tuberculose (nombre de cas malades nouveaux ou anciens).

La contamination humaine s'effectue essentiellement par voie aérienne à partir des animaux infectés, par consommation de lait cru et par contact direct entre la peau humaine lésée et des tissus animaux infectés.

III.4. Bactériologie

Les bacilles tuberculeux sont des bactéries de l'ordre des ACTINOMYCETALES, famille des *MYCOBACTERIACEAE*, genre *MYCOBACTERIUM*. Toutes les bactéries de cet ordre possèdent une propriété tinctoriale particulière : l'**Acido-Alcoolo-Résistance** (bacilles AAR – coloration de Ziehl)

III.4.1. Le monde mycobactérien

Dans la famille des mycobactéries, on distingue trois groupes du point de vue de la signification pathologique (Tableau 2) : les mycobactéries pathogènes responsables de la tuberculose ou d'autres maladies ; les mycobactéries opportunistes qui dans certaines situations peuvent entrainer des troubles et les mycobactéries saprophytes qui sont très nombreuses et qui de retrouvent dans différents supports. Ces deux dernières catégories sont qualifiées d'**atypiques**.

Tableau 2 : Principales mycobactéries actuellement reconnues

Noms d'espèce	**Signification pathologique**
Mycobactéries pathogènes	
Complexe *M. tuberculosis* (ou MTC)	
M. tuberculosis	++++ Homme, autres mammifères
M. bovis	++++ Bovins, autres mammifères
M. caprae	+++ Caprins, bovins, animaux sauvages
M. microti	+ Micromammifères, chat, lama, chien, Homme.
M. africanum	++++ Homme, singe
M. bovis (souche BCG)*	0 Souche vaccinale modifiée
Complexe *M. avium intracellulare* (ou	

MA.C) *M. avium-intracellulare* *M. hominissuis* *M. avium paratuberculosis* *M. leprae* *M. lepreamurium* *M. farcinogenes*	++++ Oiseaux +++ Porcs, Homme ++++ Ruminants (Maladie de Johne) ++++ (Lèpre humaine) + (Lèpre murine) + (Farcin du boeuf)
Mycobactérie opportunistes Complexe MAC *M. avium-intracellulare* *M. cheloneae, M. fortuitum, M. gordonae, M. kansasii…* *M. intracellulare, M. marinum, M. ulcerans, M. xenopi…*	 ± Homme ± +
Mycobactéries saprophytes *M. flavescens, M. phlei, M. smegmatis, M. vaccae,* *Complexe M. terrae…*	 -

** Le vaccin BCG provient d'une souche de Mycobacterium bovis, après de multiples repiquages sur pomme de terre biliée et glycérinée. La virulence de la souche s'est atténuée, probablement par sélection d'un mutant non virulent.*

- **Les mycobactéries pathogènes** sont dominées par deux groupes (complexe *M. tuberculosis* ou MTC pour « *M. tuberculosis complex* » et MAC, pour « ***M****ycobacterium* ***A****vium intra****C****ellulare* »). Dans la suite du texte, nous désignerons sous le nom de bacilles tuberculeux non seulement les bactéries du complexe *M. tuberculosis*, mais aussi *M. avium*

intracellulare du complexe MAC, capables de provoquer une tuberculose chez les oiseaux et d'autres espèces. Les autres mycobactéries pathogènes du complexe MAC entrainent chez les espèces qu'elles infectent des maladies autres.

- **Les mycobactéries opportunistes,** dans des conditions mal définies, peuvent provoquer des troubles chez l'Homme, les bovins, les porcs…
Exemples : thélite nodulaire tuberculoïde de la vache laitière due à *M. gordonae* ; affections pulmonaires et ganglionnaires des bovins à *M. kansasii* ; nodules cutanés tuberculoïdes et mammites des bovins, adénites du porc à *M. fortuitum*.

Ces mycobactéries provoquent des infections peu ou pas contagieuses, cliniquement similaires à la tuberculose (localisations pulmonaires, ganglionnaires, mammaires, cutanées…), habituellement bénignes (mais il existe des exceptions) et souvent résistantes aux traitements antituberculeux. Par ailleurs, elles sont responsables de réactions positives par excès lors de dépistage allergique de la tuberculose.
- **Les mycobactéries saprophytes** sont très nombreuses dans la nature : eau, sol, herbe, tube digestif, peau, muqueuses, lait (*M. phlei*, *M. vaccae, M. gastri*…). Il est indispensable de les connaître pour éviter des erreurs d'interprétation au laboratoire lorsqu'elles souillent les prélèvements. Elles sont parfois responsables de réactions non spécifiques à la tuberculine, lorsqu'elles transitent accidentellement dans certains tissus.

III.4.2. Quelques caractéristiques essentielles des bacilles tuberculeux

Comme la plupart des mycobactéries (exceptées *M. smegmatis* et *M. fortuitum*), les bacilles tuberculeux ne sont pas capables de croître sur les milieux bactériologiques usuels et nécessitent l'emploi de **milieux spéciaux** (type milieu de Loewenstein-Jensen).

Les cultures se développent lentement : 10 jours à 2 mois selon le type de bacille tuberculeux (elles se différencient ainsi de certaines mycobactéries dites à croissance rapide formant des colonies visibles en moins de 7 jours).

Etant donné que les bacilles tuberculeux se multiplient lentement, il faut débarrasser, avant la mise en culture, les prélèvements des germes saprophytes (décontamination).

Les mycobactéries sont sensibles à la chaleur (20 minutes à 60 °C, 20 secondes à 75 °C), à la lumière, aux rayons X et UV ; elles résistent au froid et à la dessiccation et peuvent demeurer vivantes plusieurs jours dans des produits contaminés. Les mycobactéries sont beaucoup plus

résistantes que les bactéries usuelles aux antiseptiques et désinfectants chimiques. Les bacilles tuberculeux résistent aux acides et aux bases dilués.

Les bacilles tuberculeux sont en revanche sensibles à l'iode et à l'alcool (à 70° ou à 90°).
Attention : Lorsque l'on parle d'acido-alcoolo-résistance du bacille tuberculeux, on entend la seule résistance du bacille à la décoloration par l'acide et l'alcool.

Les mycobactéries sont résistantes aux antibiotiques usuels (pénicilline, tétracycline, chloramphénicol…). Le bacille tuberculeux est néanmoins le plus souvent sensible à certains antibiotiques, comme la streptomycine. Le traitement de la tuberculose humaine associe toujours quatre antibiotiques pour réduire le risque d'antibiorésistance (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol). Néanmoins, les cas d'antibiorésistance chez l'humain sont de plus en plus fréquents.

III.5. Rôle pathogène pour les diverses espèces

Le pouvoir pathogène des principaux bacilles tuberculeux pour différentes espèces animales est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Pouvoir pathogène des principaux bacilles tuberculeux pour les différentes espèces animales et l'Homme.
Pouvoir pathogène : P : élevé ; (O) : occasionnel.

	M. tuberculosis	*M. bovis*	*M. avium**
Homme	P	P	(O)
Chien	P	P	(O)
Chat	P	P	(O)
Bovins	(O)	P	(O)
Ovins, caprins	(O)	P	P
Porc	P	P	P
Oiseaux	(O)	(O)	P
Psittacidés	P	(O)	P
Singes	P	P	(O)

* incluant *M. avium hominissuis.*

III.6. Pouvoir allergène

Lors d'une infection par des mycobactéries se développe une réaction hypersensibilité retardée (HSR) pouvant être mise en évidence *in vivo* par la tuberculination. Cette réaction HSR n'est pas spécifique à chaque mycobactérie, et d'un point de vue pratique il est impossible de les différencier sur la recherche de leur seul pouvoir allergène.

III.7. Tuberculose bovine

La tuberculose bovine (Tb) est une maladie infectieuse et contagieuse d'évolution chronique, transmissible à l'Homme et à de nombreuses espèces animales, due à *Mycobacterium bovis* ou parfois à *Mycobacterium tuberculosis*.

Les bovins sont également réceptifs à *M. avium*. Toutefois, cette mycobactérie est le plus souvent responsable d'infections bénignes, spontanément curables, dont l'importance est surtout liée aux conséquences sur le dépistage allergique de la Tb.

III.7.1. Pathogénie

III.7.1.1. Conditions de l'infection

Elles peuvent être divisées en deux catégories : qualitatives et quantitatives :

- Facteurs tenant au pouvoir pathogène du bacille

L'infection par le bacille aviaire engendre des lésions peu étendues, rarement caséifiées, évoluant rapidement vers la sclérose.

Les bacilles peu pathogènes engendrent une tuberculose localisée, souvent limitée au complexe primaire (*cf. infra*). Ils provoquent plutôt l'apparition de lésions folliculaires, alors que les bacilles très virulents induisent des lésions exsudatives.

- Facteurs tenant à la réceptivité et à la sensibilité de l'hôte

La réceptivité et la sensibilité de l'hôte varient selon l'espèce animale considérée, l'âge de l'individu, son état général.

III.7.1.2. Etapes de l'infection

Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'infection peut progresser et il est possible de différencier schématiquement dans le déroulement de la tuberculose deux étapes : une étape primaire (primo-infection) et une étape secondaire.

III.7.1.2.1. Etape primaire (primo-infection)

Après pénétration dans l'organisme, les bacilles tuberculeux sont rapidement phagocytés par les macrophages. Les individus disposant de macrophages efficaces sont capables de les détruire en quelques dizaines de minutes. Si la dose est trop forte, ou si les macrophages sont moins efficaces (baisse de l'immunité pendant la période autour du part ou en raison de carences alimentaires diverses par exemple), une partie des bacilles se multiplie dans les cellules de la réaction inflammatoire tuberculeuse qui les ont phagocytés. Cette multiplication locale conduit en 8 à 15 jours à la formation d'une lésion initiale : le chancre d'inoculation, dont la taille peut être très petite (moins d'un millimètre). Cette lésion se double, à la faveur du drainage lymphatique des bacilles, d'une lésion tuberculeuse du nœud lymphatique locorégional (loi de l'adénopathie satellite de Parrot).

L'association « chancre d'inoculation et adénopathie satellite » constitue le complexe primaire dont la localisation révèle le site d'entrée de l'agent infectieux : pulmonaire dans 95 % des cas chez les bovins et les autres ruminants, digestif chez porcs et volailles, et à part égale entre ces deux voies pour les carnivores

III.7.1.2.2. Tuberculose secondaire

Le complexe primaire peut évoluer selon trois modes différents : la **stabilisation**, la **guérison** ou la **généralisation précoce**.

En cas stabilisation, il sera alors possible de parler de « complexe primaire dissocié » traduisant la disparition du chancre d'inoculation mais la persistance de la lésion du nœud lymphatique (qui pourra être mise en évidence lors de l'examen *post mortem*).
Les lésions sont regroupées dans un seul organe dans le cas d'une **tuberculose chronique d'organe**. Les lésions, le plus souvent caséeuses, peuvent s'ouvrir sur une voie de drainage (**formes ouvertes**). Cette forme peut se stabiliser ou se généraliser.

III.7.2. Réaction de l'organisme infecté

- Développement d'une immunité exclusivement cellulaire (macrophages, lymphocytes T)

Elle se manifeste par une mobilité accrue des macrophages, une plus grande activité de phagocytose et une capacité accrue de lyser les corps bactériens phagocytés. Elle est toutefois relative et facilement vaincue à la suite d'une atteinte de l'état général ou de réinfections massives ou répétées.

- Développement de l'hypersensibilité retardée (HSR)

L'HSR peut être révélée par injection de bacilles (vivants ou morts) ou d'extraits bacillaires (tuberculine).

- Apparition d'anticorps sériques anti-tuberculeux

Dans un second temps (au bout de quelques semaines à quelques mois), la réponse immunitaire à médiation humorale se met en place. La concentration sérique en anticorps est fluctuante et serait surtout le témoin d'une tuberculose active.

III.7.3. Signes cliniques

La tuberculose est une maladie infectieuse à évolution chronique. Son évolution est lente, progressive, et s'étend sur des mois ou des années. Des poussées aiguës peuvent néanmoins survenir qui accélèrent et aggravent l'évolution. Les formes cliniquement silencieuses sont fréquentes et largement majoritaires actuellement en France : il y a beaucoup plus d'infectés que de malades.

Dans les espèces humaine et bovine, l'état de « tuberculose-infection » peut persister pendant des années, voire toute la vie. Dans les autres espèces : porc, cheval, carnivores, oiseaux, l'infection tuberculeuse engendre ordinairement la maladie en quelques mois.

Lorsque la tuberculose engendre des signes cliniques, ces signes peuvent être très variés (tous les tissus et organes peuvent être intéressés par le processus, selon l'espèce et le mode de contamination) et sont peu caractéristiques, en dehors de quelques localisations particulières. En règle générale, l'hypertrophie des nœuds lymphatiques constitue le seul symptôme de la maladie. Dans les stades plus avancés, l'atteinte, quand elle se manifeste, est majoritairement localisée à l'appareil respiratoire. En fin d'évolution, ils vont de pair avec une atteinte

importante de l'état général dominée par l'amaigrissement des animaux. L'importance des lésions est peu corrélée avec l'intensité des manifestations observées.

III.7.4. Lésions

Les lésions macroscopiques de tuberculose peuvent être :

- soit localisées et bien délimitées : les *tubercules*, résultant de l'évolution d'un *follicule tuberculeux*.

- soit étendues et mal délimitées : *infiltrations et épanchements tuberculeux*.

La lésion microscopique la plus représentative, considérée comme « spécifique » est le *granulome tuberculeux*, constitué :

- d'un centre nécrotique homogène (*caséum)* ; d'une première couronne de cellules (histiocytes, macrophages épithélioïdes) ;

- d'une seconde couronne purement lymphocytaire.

L'évolution de cette lésion peut se réaliser dans le sens d'une calcification du caséum, avec fibrose périphérique.

III.7.5. Epidémiologie

III.7.5.1. Epidémiologie descriptive

- Fréquence, évolution, et répartition géographique

La tuberculose bovine est présente dans toutes les parties du Monde, avec une fréquence variable d'un pays à l'autre : rare actuellement dans la plupart des pays d'Europe Occidentale et en Amérique du Nord. Elle est fréquente dans certains pays d'Amérique du Sud, d'Afrique ou d'Asie.

III.7.5.2. Epidémiologie analytique

III.7.5.2.1. Sources de contagion

- Rôle des individus infectés de tuberculose

Les individus infectés de tuberculose constituent une source importante de contagion. L'excrétion de bacille tuberculeux est :

- Précoce : pendant la période d'infection cliniquement muette.

- Durable : durant toute l'évolution de la maladie.

- Importante : surtout dans les formes ouvertes.

- Irrégulière : l'excrétion varie en intensité dans le temps.

- Matières virulentes

- *Organes et ganglions*, sièges du foyer tuberculeux.

- *Sang* : la bacillémie est rare et transitoire. Elle survient lors d'épisodes aigus et surtout durant la phase terminale de la maladie.

- *Muscles, viandes* : leur virulence est conditionnée par :

* la proximité du foyer tuberculeux : aussi la découverte de lésions ganglionnaires doit imposer, lorsque l'animal est destiné à la consommation, la saisie de l'organe ou de la partie de la carcasse correspondante.
* la virulence du sang : les formes évolutives de tuberculose (risque élevé de bactériémie) doivent imposer, lorsque l'animal est destiné à la consommation, la saisie totale des carcasses.

- Excrétion

Le rôle des excrétâts est variable selon la localisation du processus tuberculeux.
- *Jetage, salive, expectorations* : provoquent la dispersion dans l'atmosphère d'aérosols responsables d'une transmission aérienne (rôle important en lien avec l'atteinte principalement pulmonaire chez les bovins).

Excréments : parfois très riches en bacilles tuberculeux, en particulier chez le blaireau ; matière virulente essentielle dans la tuberculose aviaire.

- *Lait :* virulence du lait lors d'infection mammaire, même en l'absence de lésion macroscopique. Seules 0,1 % à 5 % des vaches infectées excrètent le bacille dans leur lait et ce taux est d'autant plus faible que la prévalence de l'infection dans le pays est faible.

- *Urine :* virulente lors de tuberculose rénale ou de tuberculose généralisée. Très grande richesse en bacilles de l'urine du blaireau, même en l'absence de lésion macroscopique.

- *Lésions cutanées :* parfois riches en bacilles.

- *Sperme :* virulent lors de lésions du testicule ou de l'épididyme.

- *Sécrétions utérines* : importance lors de métrite tuberculeuse (bovins).

Remarque : En fonction de l'espèce, une catégorie de matières virulentes joue un rôle primordial dans la contagion : par exemple, ce sont les expectorations chez l'Homme et les bovins, l'urine chez les blaireaux, les fientes chez les oiseaux.

- Résistance du bacille tuberculeux

Le bacille tuberculeux est très résistant.

- Les bacilles desséchés, conservés à l'obscurité, demeurent virulents pendant au moins 5 mois ; conservés à la lumière, ils ne restent virulents que 40 jours environ.

- Dans les bouses de vache le bacille tuberculeux bovin peut résister jusqu'à 2 mois en été et 5 mois en hiver. Le bacille tuberculeux aviaire semble pouvoir résister dans le sol pendant des durées bien supérieures.
- Dans les terriers des blaireaux, le bacille trouve des conditions très favorables à sa survie : humidité, température constante, absence de lumière.

Exemple : en 1953, 25 à 64 % des laits de grand mélange pouvaient transmettre la tuberculose au cobaye, animal le plus sensible à la tuberculose. Cette prévalence élevée est observée aujourd'hui dans les pays à forte prévalence de tuberculose bovine ; les habitudes de consommation locales ne permettent pas le recours à la thermisation du lait, sauf pour les grandes agglomérations. Réfrigérés, les laits restent virulents durant plusieurs semaines.

III.7.5.2.2. Modalité de contagion

III.7.5.2.2.1. Modes de transmission

Ils sont divers et varient en importance selon l'espèce.

- Transmission verticale

Absence de transmission *in utero* (excepté dans de très rares cas). Ainsi, le jeune issu de mère tuberculeuse naît sain ; isolé dès la naissance, il peut être utilisé pour le repeuplement. En revanche, la transmission à partir d'une mère infectée peut résulter de la buvée colostrale.

- Transmission horizontale

- **Transmission directe :** A la faveur de contacts entre individu infecté et individu sain : cohabitation, ingestion par le veau du lait virulent, contamination vénérienne, contact au pâturage (« mufle à mufle ») et par la suite 15% des bovins continuent d'avoir une relation privilégiée pérennisant ce contact.

- **Transmission indirecte :** Par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments (pierre à lécher, front d'ensilage en libre service), mobilier d'élevage (abreuvoirs, palette d'abreuvoir automatique), eaux d'écoulement etc., contaminés ou des produits d'origine animale virulents.

III.7.5.2.2. 2. Voies de pénétration

- Voie respiratoire

Inhalation de microparticules (aérosols de 3 à 7 µm) excrétées par les organismes tuberculeux. C'est la voie de pénétration la plus fréquente et la plus efficace chez les bovins (ainsi que chez le chien et l'Homme).

- Voie digestive

Absorption de lait virulent (veau, chat…), de viandes ou d'abats virulents (carnivores), coprophagie (volailles), etc.

- Autres voies

- **Voie vénérienne :** importance dans la monte publique et l'insémination artificielle. (Ex : en 1968, un taureau a été responsable de la contamination de 800 vaches par l'utilisation de sa semence contaminée pour l'insémination artificielle).

- **Voie cutanée** : piqûre, souillure de plaie ; rencontrée chez l'Homme (contamination accidentelle de personnes en contact avec un animal familier tuberculeux ; contamination cutanée de bouchers, tripiers, vétérinaires… en contact avec des carcasses tuberculeuses).
- **Voie conjonctivale** : possible.

III.7.5.3. Epidémiologie synthétique

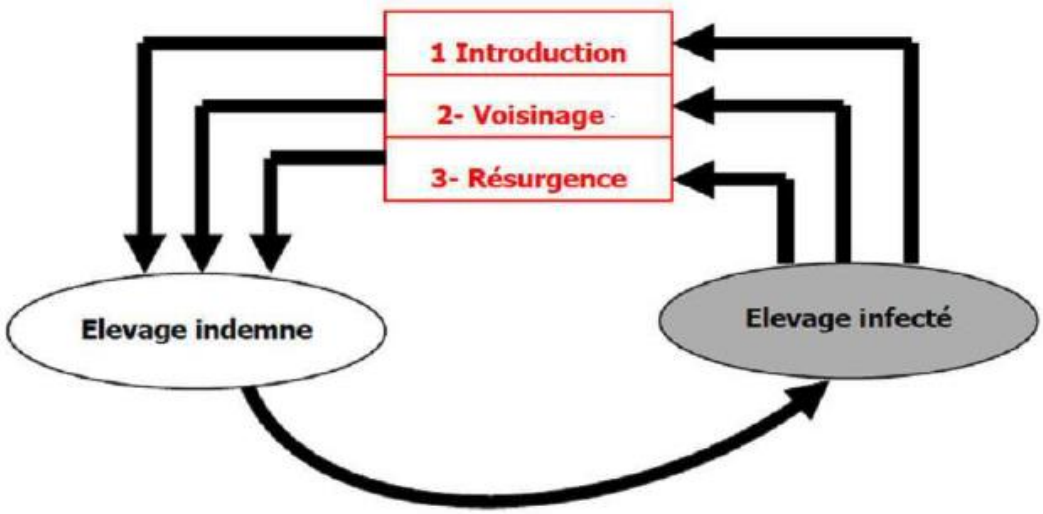


Figure 2 : Modèle explicatif de l'origine de la tuberculose dans un élevage bovin

-Introduction : Flux d'animaux introduits par l'éleveur dans le cadre de son activité d'exploitation (achat, prêt, retour d'un animal, prise en pension) ; ces éléments peuvent être tracés au cours d'enquête épidémiologique dans des documents d'exploitation.

- Voisinage : Flux permanent de contaminants, résultant de quantité d'événements qui ne sont le plus souvent pas consignés dans les documents d'exploitation, mais peuvent être tracés par une enquête minutieuse : prêt, échange de services, de matériel, d'animaux, visites ; « proximité » : contacts directs « par dessus la haie » ou indirects (également avec la faune sauvage) ;

- Résurgence : Après un précédent foyer de tuberculose, récidive liée à la persistance de l'infection à bas bruit ; ou bien, après introduction d'un animal infecté, mais non reconnu comme tel, après une phase de quiescence possiblement de plusieurs années, passage de l'infection latente à l'excrétion et à la propagation dans l'élevage.

L'évolution de la tuberculose en élevage est classiquement enzootique, compte tenu du délai d'incubation, de sa variabilité et du mécanisme de propagation dans la population par la transmission entre les individus ; celle-ci est d'autant facilitée que les animaux excréteurs ne

sont le plus souvent pas détectés cliniquement et que la transmission aérienne et digestive est très efficace, conjuguée à la répétition des contaminations (cohabitation).

III.7.6. Diagnostic

III.7.6.1. Diagnostic clinique, necropsique et différentiel

- Diagnostic clinique et différentiel

Comme évoqué précédemment, une détection de la maladie basée sur le seul diagnostic clinique est insuffisante en raison de la fréquence de l'infection inapparente.

- Diagnostic necropsique

Le dépistage necropsique de la tuberculose bovine est réalisé de manière systématique à l'abattoir mais elle ne permet de détecter que les bovins présentant des lésions macroscopiques. Les organes atteints et les nœuds lymphatiques associés sont prélevés afin de réaliser des examens complémentaires (analyse histologique, mise en culture, PCR).

III.7.6.2. Diagnostic expérimental

- Diagnostic bactériologique, moléculaire et histopathologique (post-mortem)

Les méthodes de diagnostic bactériologique et moléculaire sont utilisées à partir de prélèvements de bovins abattus ou autopsiés présentant, ou non, des lésions suspectes en vue de confirmation suite à une suspicion de tuberculose. L'analyse histopathologique est uniquement réalisée dans le cas d'animaux présentant des lésions macroscopiques compatibles avec la tuberculose (Tableau 4).

L'identification de *M. bovis* suffit à établir le diagnostic de tuberculose bovine. Cette identification peut être réalisée soit par diagnostic moléculaire sur l'ADN extrait d'un tissu infecté par cette bactérie, soit par l'identification de colonies isolées par bactériologie (culture bactérienne) à partir de tissus infectés.

Depuis 2012, la méthode d'amplification génique (PCR ou *Polymerase Chain Reaction*) est utilisée en parallèle de la bactériologie. Cette méthode est considérée comme le *Gold Standard* pour la confirmation de l'infection par les laboratoires de référence agréés pour la tuberculose bovine. Une première analyse PCR (« PCR de première intention », pouvant être réalisée en laboratoire départemental) est pratiqué sur le tissus suspect (au moins sur les nœuds lymphatiques rétropharyngiens, trachéobronchiques et médiastinaux pour les bovins

suspects mais ne présentant pas de lésions macroscopiques suspects lors d'un abattage diagnostique et/ou sur tout nœud lymphatique ou autre organe présentant des lésions macroscopiques compatibles avec la tuberculose). Cette analyse PCR est fondée sur l'identification d'ADN génomique de mycobactéries tuberculeuses (*M. bovis, M. caprae, M. tuberculosis, M. microti*) mais ne distingue pas l'espèce au sein de ce groupe. Ces PCR, associées à l'utilisation d'autres méthodes de diagnostic moléculaire spécifiques tel que le spoligotypage permettent de discriminer l'espèce bactérienne tuberculeuse. Cette identification moléculaire est la même que celle réalisée sur les souches isolées par bactériologie.

Tableau 4 : Tableau synoptique des divers moyens de mise en évidence de mycobactéries dans un prélèvement

	Examen	**Sensibilité***		
1	Histopathologie	+++	+/-	5 à 7 j.
2	Mise en culture sur milieux spéciaux (après décontamination)	++	++++	10 à 90 j.
3	PCR et diagnostic moléculaire, sur broyats	+++	+++(+)	7 j.
4	PCR et diagnostic moléculaire, sur culture	++++	+++(+)	14 j. (ajoutés au 10 à 90 j. pour l'isolement)

** La sensibilité de ces techniques dépend également du prélèvement sur lequel elles sont appliquées*

L'utilisation de la PCR pour l'identification de *M. bovis* permet donc de gagner 1 à 2 mois par rapport à la bactériologie classique, mais n'est actuellement utilisée qu'en complément. En effet, la bactériologie classique est toujours réalisée car c'est la technique réglementaire

permettant d'infirmer une suspicion. La bactériologie permet par ailleurs un typage moléculaire ultérieur, notamment par la technique VNTR (*Variable Number Tandem Repeats*).

Le génotypage de *M. bovis* s'appuie sur des méthodes de biologie moléculaire qui permettent la réalisation d'analyses d'épidémiologie moléculaire. Le génotype d'une souche de *M. bovis* est déterminé par l'utilisation en parallèle de deux techniques de typage moléculaire, le spoligotypage et le typage VNTR :

- Le spoligotypage est la méthode la plus utilisée pour génotyper des souches de *M. bovis*. Elle permet d'identifier le polymorphisme dans une zone du génome appelée DR (*Direct Repeats*) caractérisée par la présence ou l'absence de séquences appelées *spacers*. La position de chaque *spacer* dans la région DR est très conservée. La région DR est amplifiée par PCR et la caractérisation de la souche est fondée sur la détection ou l'absence de détection de 43 *spacers*. Les profils obtenus sont déterminés d'après la base internationale Mbovis.org. La région DR étant très stable, les profils de spoligotypage permettent de reconstruire des événements évolutifs de manière assez fiable.

La technique VNTR identifie des séquences répétées en tandem en nombre variable. Cette technique utilise l'amplification par PCR de ces régions. En France, huit régions génomiques sont caractérisées, dont six sont utiles pour comparer des souches d'origines géographiques différentes comme préconisé par le consortium Européen VenoMYC et deux autres qui ont été identifiées comme étant très variables pour les souches françaises. Pour chaque souche de *M. bovis*, le résultat est fourni sous forme d'une chaine de caractères de huit chiffres qui définissent le profil de la souche. Ces zones génomiques ayant un taux de mutation plus rapide que la zone DR, les profils VNTR permettent une analyse plus fine des souches.

- Dépistage allergique de la tuberculose bovine

Le principe du dépistage allergique repose sur la détection d'une réaction d'HSR : l'injection de tuberculine provoque chez le bovin une réaction locale d'apparition tardive mais durable.
L'HSR évolue en trois périodes : ante-allergie, allergie et anergie post-tuberculeuse (Figure 3).

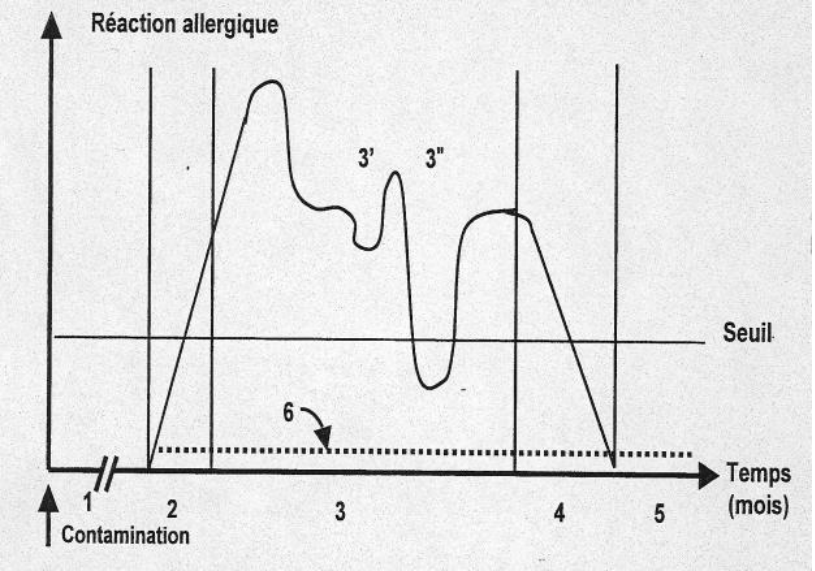


Figure 3 : Evolution de l'hypersensibilité retardée

- La période ante-allergique (Figure 3 – stade 1) correspond au délai séparant la pénétration du bacille dans l'organisme et le moment où l'H.S.R. devient décelable (par tuberculination). Elle varie en règle générale de 15 jours à 6 mois (durée moyenne : 3 à 8 semaines). L'infection peut demeurer latente, et ne se révéler que plusieurs mois, ou années après la contamination.

- La période allergique (Figure 3 – stades 2, 3, 4). L'installation de l'allergie est de courte durée, sans doute 2 à 4 semaines (stade 2). La durée de l'allergie est très variable, en fonction des conditions d'infection et de la réaction de l'hôte. Elle peut persister longtemps (plusieurs années), ou au contraire être raccourcie à quelques semaines dans le cas d'une évolution rapide.

L'intensité de l'allergie (stade 3) peut subir des fluctuations (stade 3' et 3''). Ces fluctuations sont liées à des facteurs variés :

- Facteurs physiologiques : les jeunes animaux ou les animaux âgés réagissent moins que les adultes ; de même, les femelles proches du part (6 semaines avant, 6 semaines après).

- Facteurs pathologiques : les maladies intercurrentes peuvent entraîner une baisse de la réactivité de l'organisme.

- Facteurs thérapeutiques : principes actifs immunosuppresseurs (corticoïdes), vaccins, phénomène d'accoutumance à l'injection de tuberculine entraînant une anergie prolongée (jusqu'à 6 semaines).

- La période d'anergie post-tuberculeuse (Figure 3, stade 5) : Au cours de cette phase, il n'est plus possible de détecter la tuberculose par une méthode allergique. On explique cette défaillance par l'état d'avancement de la maladie, qui sature les capacités de réactions de l'organisme.

Par ailleurs, l'allergie peut faire totalement défaut (Figure 8, stade 6), selon un déterminisme non connu. Ce phénomène concerne une proportion très limitée des individus (sans doute de l'ordre de 1 à 5 %).

Il existe une relation entre l'allergie et le développement des lésions tuberculeuses : dans une population de sujets infectés de tuberculose de longue date, la majorité des sujets présentant une réaction allergique sont également porteurs de lésions tuberculeuses. Mais la relation n'est pas linéaire. L'intensité importante d'une réaction allergique a plus de probabilité de signaler un processus en début d'évolution (et plus particulièrement chez l'adulte jeune), et donc des lésions discrètes. Inversement, un animal à la réactivité allergique faible, voire nulle, ne peut être porteur de lésions importantes.

- Les tuberculines

La tuberculine est une substance extraite d'une culture de bacille tuberculeux, capable de révéler l'état d'hypersensibilité retardée d'un organisme infecté et ce, à des doses ne provoquant aucune réaction chez des sujets sains, et incapables de les sensibiliser. Il s'agit d'un allergo-haptène, également appelé PPD (*Purified Protein Derivated*).

Les tuberculines en usage chez les bovins sont la tuberculine bovine, préparée à partir de *M. bovis* et la tuberculine aviaire (préparée à partir de *M. avium*). La tuberculine humaine (préparée à partir de *M. tuberculosis*) n'est pas utilisée chez les bovins.

Propriétés immunologiques

- Pouvoir antigène : faible ;

- Pouvoir immunogène : nul ;

- Pouvoir allergène : nul (la tuberculine ne peut provoquer l'état d'H.S.R. ; elle a seulement la propriété de le révéler) ;

- Phénomène d'accoutumance : L'injection d'une dose usuelle par voie intradermique diminue (voire annule) la réactivité allergique des bovins. Ce phénomène persiste environ un mois.

- Intradermotuberculination simple (IDS)

Consiste à injecter dans le **derme de l'encolure** de la tuberculine et à apprécier, au bout de 72 heures, la réaction obtenue au point d'inoculation. L'injection au pli sous caudal est à proscrire car elle engendre une baisse de la sensibilité du test.

- Réalisation : immobilisation de l'animal en ayant recours à une bonne contention avec du matériel adapté (cornadis, couloirs, cage de contention) et si possible avec l'aide d'autres personnes.

- Repérage du lieu d'injection : L'injection est réalisée à la limite du tiers postérieur et du tiers moyen d'une des faces de l'encolure et approximativement à égale distance des bords supérieur et inférieur de celle-ci (Figure 4). L'utilisation d'autres lieux (épaule ou pli sous caudal) n'est pas autorisée en France. (La sensibilité du test réalisé en ces sites est en effet moins élevée que celle de l'encolure : de 80 à 95 % de celle-ci selon les auteurs, même si la spécificité est meilleure).
Avant injection, il importe de vérifier l'absence de lésion quelle qu'elle soit pouvant fausser le diagnostic. Les poils sont coupés (aux ciseaux), tondus afin de repérer le site d'injection (éviter le rasage, plus irritant). Ce site peut également être repéré à l'aide d'un marqueur.

Mesure du pli cutané (cutimètre à ressort, voir annexe I). Il est conseillé de tenir le cutimètre horizontalement (moindre variabilité des mesures). Le vétérinaire doit standardiser sa technique de mesure en début de lecture, en répétant plusieurs fois la mesure sur le même animal, jusqu'à ce que le résultat ne varie plus d'une mesure à l'autre.

- Injection intradermique de 0,1 mL (à 0,2 mL) de tuberculine : vérifier la formation d'une vésicule de la grosseur d'un petit pois. Si l'injection n'est pas satisfaisante (évasion de liquide), elle doit être recommencée sur un autre site.

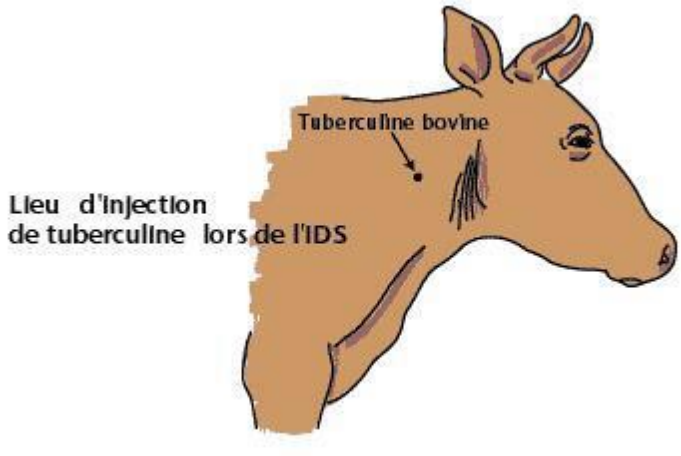


Figure 4 : Lieu de l'injection de la tuberculine pour une IDS

- Délai avant la lecture des résultats : elle doit avoir lieu 72 h (± 4h) après l'injection, et être effectuée par le vétérinaire qui a pratiqué l'injection. Le respect de ce délai est important, car il permet d'éliminer les réactions précoces non spécifiques susceptibles de se produire dans les 48 premières heures, et de mettre en évidence quelques réactions tardives. Si la lecture ne peut pas être effectuée 72 h après l'injection, il est possible de la retarder un peu mais il ne faut en aucun cas l'avancer.

Durant la période du dépistage, toute vaccination ou intervention thérapeutique est interdite et doit être reporté au jour de la lecture du résultat, afin d'éviter d'éventuelles interférences.

- Réaction observée : l'injection pratiquée entraîne chez le bovin tuberculeux une réaction locale. Elle est tardive (débute au bout de 24 à 48 heures), progressive (atteint son maximum à partir de 72 heures) et durable (persiste plusieurs jours et s'estompe progressivement en une huitaine de jours (Figure 5). C'est une réaction inflammatoire, provoquant une tuméfaction circulaire ou elliptique, douloureuse, chaude.

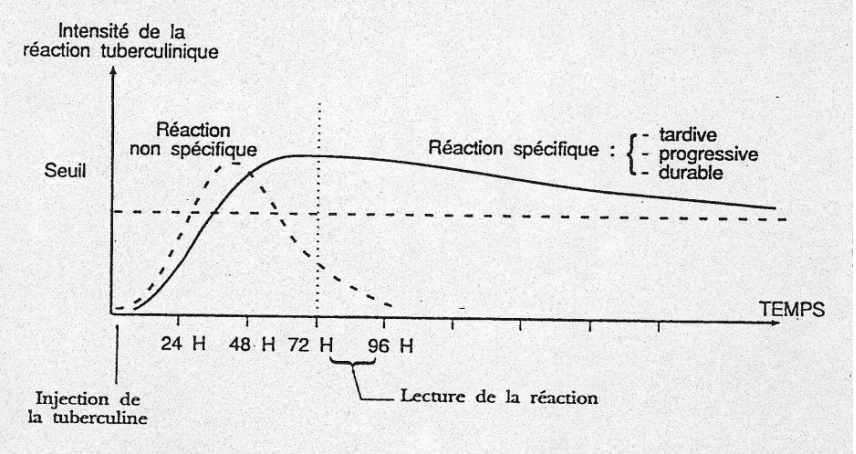


Figure 5 : Caractéristiques de la réaction tuberculinique

- Modalité de lecture des résultats

- Lecture subjective (ou qualitative) : le résultat est positif si l'on observe des signes cliniques d'ordre inflammatoire (œdème, exsudation, nécrose, douleur, adénite) au point d'injection. Des manifestations de nécrose, d'escarre et de lymphangite étaient autrefois classiques. De nos jours, lorsque la réaction est visible, seule une adénite des nœuds lymphatiques (NL) pré-scapulaires est observée.

Attention: actuellement, la lecture subjective n'est plus autorisée par la réglementation (elle a été tolérée par le passé).

- Lecture objective (ou quantitative) : appréciation quantitative de l'augmentation d'épaisseur du pli cutané au site d'injection de la tuberculine bovine (DB).

- Interprétation : la réaction est positive si l'augmentation du pli de peau atteint ou dépasse 4 mm. La réaction est considérée négative si l'on observe un gonflement circonscrit avec une augmentation d'épaisseur du pli cutané ne dépassant pas 2 mm, sans autre signe. La réaction est considérée comme douteuse lorsque les signes observés ne permettent pas de se prononcer dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque l'augmentation d'épaisseur du pli cutané est supérieure à 2 mm, et inférieure à 4 mm.

Tableau 5 : Résultats de l'IDS

Lecture qualitative	Lecture quantitative	Résultats
Réaction inflammatoire	DB > 4 mm	Positif
Réaction faible ou nulle	DB < 2 mm	Négatif
Autres cas	2 mm< DB <4 mm	Douteux

- Avantages de l'IDS : la sensibilité individuelle moyenne de l'IDS est de 0,84 (de 0,6 à 1 selon les conditions de réalisation, les caractéristiques de l'infection, l'état physiologique des animaux).

Attention: de mauvaises pratiques de réalisation de l'IDS par l'opérateur peuvent contribuer à faire baisser drastiquement la valeur de la sensibilité du test.

A l'échelle du troupeau, il suffit qu'un seul animal infecté donne un résultat positif pour que le cheptel infecté soit détecté (la sensibilité troupeau augmente avec le nombre d'animaux infectés testés). La valeur modeste de la sensibilité individuelle de l'IDS est donc compensée à l'échelle du groupe.

- Inconvénients de l'IDS : la spécificité de l'IDS dépend de la nature de l'agent responsable des réactions non spécifiques et de sa fréquence dans la population soumise à tuberculination. La spécificité individuelle moyenne de l'IDS est relativement bonne : 0,97 (valeurs extrêmes de 0,75 à 0,99), mais cette valeur est en revanche largement pénalisée par l'effet troupeau : la valeur de la spécificité chute avec le nombre d'animaux testés (pour des spécificités individuelles de 0,99 et 0,97, les spécificités troupeau correspondantes pour 50 animaux sont de 0,60 et 0,22 respectivement). Cette méthode nécessite deux déplacements. La lecture subjective des réactions ne peut pas faire l'objet d'une standardisation.

L'IDS provoque une baisse importante de réactivité des animaux sensibilisés, nécessitant impérativement le respect d'un délai d'attente de 6 semaines avant de pouvoir effectuer une nouvelle tuberculination (IDS ou IDC).

Enfin, selon le contexte épidémiologique, les défauts de sensibilité (= réactions négatives par défaut), ou de spécificité (= réactions positives par excès), peuvent prendre une importance considérable :

- Intradermotuberculination comparative (IDC)

Le principe de l'IDC consiste à comparer la réaction présentée par l'animal à une injection de tuberculine bovine, à celle présentée à une injection de tuberculine aviaire pratiquée simultanément : la réaction la plus forte oriente le diagnostic. Toutefois, cette interprétation n'est pas suffisamment valide à l'échelle individuelle : elle n'a de valeur que sur un nombre suffisant d'animaux soumis à l'IDC.
En raison d'une parenté plus grande de *M. avium* avec diverses mycobactéries atypiques qu'avec les bacilles tuberculeux bovin et humain, les mycobactérioses non spécifiques s'exprimeront de façon plus intense par l'épreuve de la tuberculine aviaire.

Réalisation : on utilise de la tuberculine bovine normale titrant 20 000 UI/mL et de la tuberculine aviaire titrant 25 000 UI/mL.

Le matériel est identique à celui nécessaire à la réalisation d'une IDS : ciseaux, cutimètre. Il faut en outre disposer de deux seringues facilement distinguables destinées l'une à la tuberculine bovine, l'autre à la tuberculine aviaire.
Les injections sont réalisées sur la face latérale de l'encolure, après repérage (tonte avec ciseaux) : sur la même face de l'encolure, en deux points distants de 10 à 15 cm, au milieu de l'encolure pour l'injection de tuberculine bovine, et en avant du premier pour l'injection de tuberculine aviaire (Figure 6). Les plis de peaux sont mesurés de manière systématique avant injection, au point d'injection de la tuberculine aviaire (A0) et bovine (B0). La quantité de tuberculine à injecter est de 0,1mL par injection.

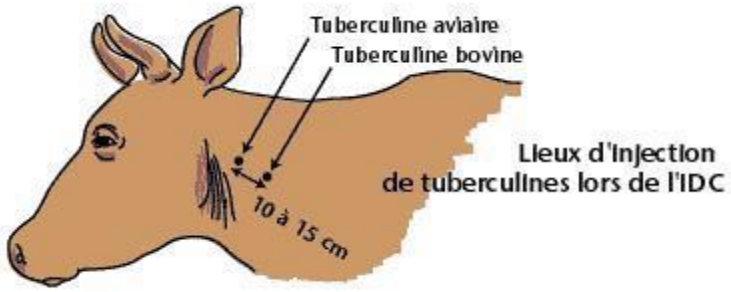


Figure 6: Lieux d'injection des tuberculines pour une IDC

La lecture doit être effectuée dans les heures qui suivent la 72ème heure, par mesure de l'épaisseur des plis de peau à chaque site d'injection : A3 (aviaire) et B3 (bovine).

On procède ensuite au calcul des épaississements :

DB (= B3 – B0) : épaississement du pli cutané en mm au lieu d'injection de la tuberculine bovine

DA (= A3 – A0) : épaississement au lieu d'injection de la tuberculine aviaire.
Les résultats sont lus à l'aide du Tableau 6.

Tableau 6 : Grille de lecture de l'IDC

Tuberculine bovine	**Différence d'épaississements entre réactions aux tuberculines bovine et aviaire**	**Résultat : « réaction »**
Si DB > 2 mm	DB – DA > 4 mm DB – DA [1 – 4 mm] DB – DA < 1 mm	positive douteuse négative
Si DB ≤ 2mm	Quel que soit le résultat de DB - DA	négative

Les résultats doivent être interprétés à l'échelle du troupeau, à l'aide d'une représentation graphique. L'épaississement cutané mesuré au site d'injection de la tuberculine bovine (DB) est porté en abscisses et l'épaississement cutané mesuré au site d'injection de la tuberculine aviaire (DA) est porté en ordonnées. On trace ensuite deux droites (d'équations y = x – 1 et y = x – 4), permettant de distinguer trois secteurs selon la nature du résultat : négatif, douteux ou positif (Figure 7).

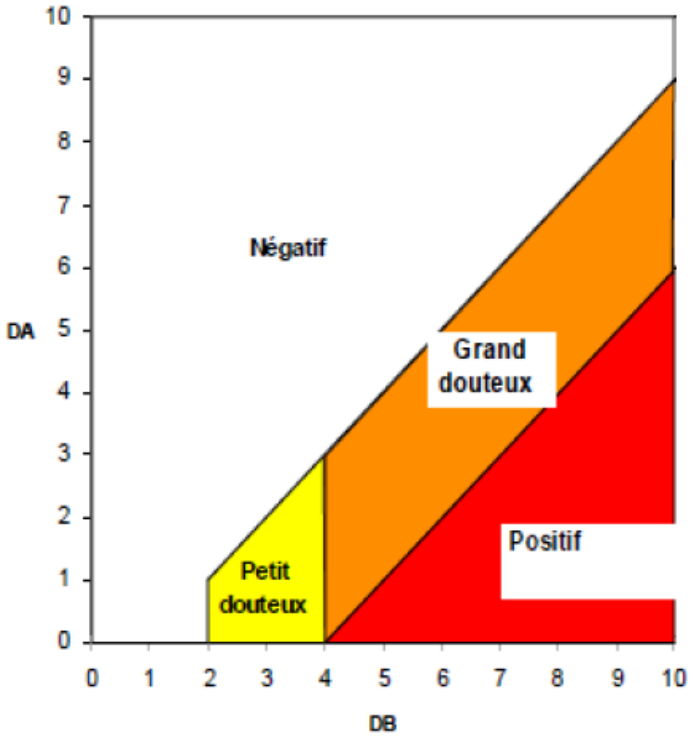


Figure 7: Représentation graphique des résultats obtenus avec l'IDC

DB = épaississement à la tuberculine bovine ; DA = épaississement à la tuberculine aviaire.

Si plusieurs points sont dispersés en nuage dans la zone de positivité, le résultat est positif (Figure 8a). Si les points sont répartis uniquement dans le secteur négatif, le résultat est négatif (Figure 8b). Si les points occupent les secteurs négatif et douteux, le résultat est douteux.

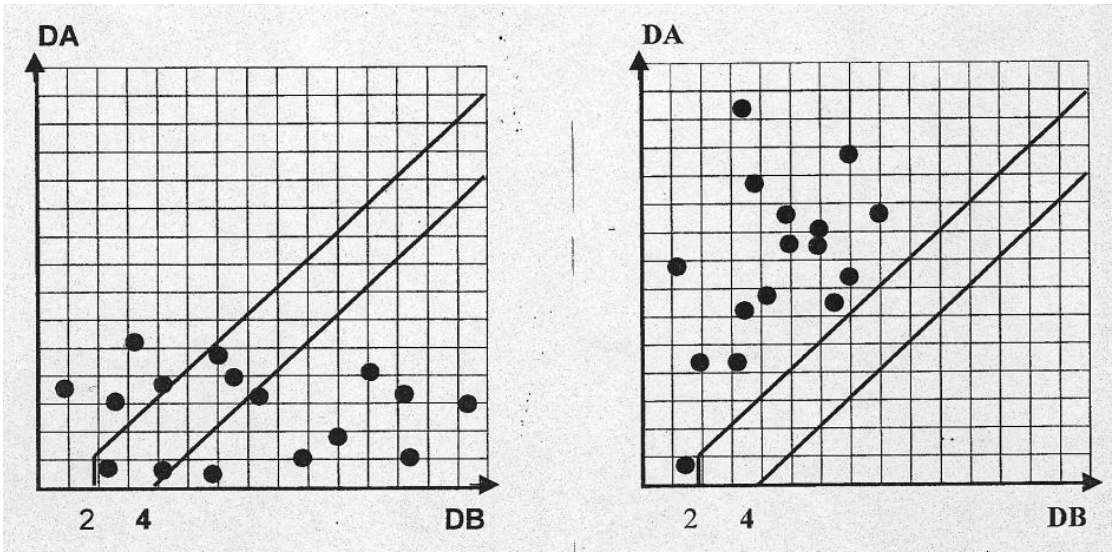


Figure 8 : Représentation graphique des résultats obtenus avec l'IDC dans un cheptel atteint de tuberculose (figure 8a) et dans un cheptel atteint de paratuberculose (figure 8b).

DB = épaississement à la tuberculine bovine ; DA = épaississement à la tuberculine aviaire.

En cas de résultat douteux, une nouvelle IDC peut être pratiquée au moins 6 semaines plus tard : les réactions spécifiques ont tendance à demeurer relativement stables (à l'échelle du cheptel), tandis que les réactions non spécifiques ont tendance à évoluer.

- Erreurs par excès et erreurs par défaut

- Erreurs par défaut (défaut de sensibilité)

Il s'agit de l'absence de réaction lors de la tuberculination d'un bovin tuberculeux. Les origines de ces erreurs par défaut sont nombreuses :

- Mauvaise manipulation par l'opérateur (respect impératif du protocole technique) : injection d'une quantité insuffisante de tuberculine, injection sous-cutanée, injection au pli-caudal, lecture subjective, …

- Faible réactivité de l'animal : animal en *peri-partum*, animal recevant un traitement immunosuppressif (anti-inflammatoires stéroïdiens), co-infection (BVD, Leucose bovine, …), désensibilisation après une première IDT (< 6 semaines avant), période ante-allergique, anergie post-tuberculeuse, vaccination contre la paratuberculose.

- Erreurs par excès (défaut de spécificité)

Elles correspondent à l'observation de réactions tuberculiniques positives chez des bovins non tuberculeux.

Les origines possibles des erreurs par excès sont nombreuses :

- Mauvaise réaction ne mettant pas en cause la tuberculination, mais due à une faute technique : interprétation abusive d'une réaction négative, réaction septique, lecture trop précoce.

- Défaillance vraie (intervient principalement lors du recours à l'IDS, l'IDC étant plus spécifique) : réaction paraspécifique consécutive à la sensibilisation de l'organisme par une autre mycobactérie : paratuberculose ou vaccination contre cette maladie, infection à *M. avium*, thélite nodulaire, dermatite nodulaire, transit dans l'organisme de mycobactéries saprophytes présentes dans l'eau, le fourrage, la terre… et parfois transportées par certaines larves de parasites pendant leur migration dans les tissus (douve, hypodermose…).

Afin de remédier à ces erreurs par défaut ou par excès, il faut d'abord prendre en compte le fait que le résultat ne constitue pas l'interprétation, car celle-ci doit tenir compte du contexte épidémiologique : si la rigueur s'impose dans le cas de facteurs de risque de tuberculose (la spécificité est alors considérée égale à 1), inversement la prudence est de mise en leur absence. Dans le cas d'absence de facteurs de risque de tuberculose, éventuellement confortée par la détection de facteurs de risque de réaction paraspécifique, le recours à l'IDC est indiqué si ce type d'erreur par excès est suspecté après réalisation d'une IDS.

- Choix d'une méthode de tuberculination

Selon le contexte de dépistage, on aura recours à l'IDS ou à l'IDC (Tableau 7).

Tableau 7 : Choix d'une méthode de tuberculination

Contexte	**IDS**	**IDC**
Dépistage systématique (prophylaxie)	Dépistage systématique dans les cheptels	Dépistage systématique dans les cheptels lorsqu'il existe un risque de réactions croisées non spécifiques1 et/ou afin de favoriser la déclaration des résultats non négatifs dans

		les zones très impactées par la tuberculose bovine ou des zones à risque. En pratique sous ces conditions, l'utilisation de l'IDC concerne actuellement la grande majorité des cheptels soumis à un dépistage obligatoire.
Introduction d'un bovin dans une exploitation	Tuberculination d'un bovin introduit dans une exploitation	(Tuberculination d'un bovin introduit dans une exploitation)2
Achat/vente d'un bovin	Expertise en cas de rédhibition	
Cheptel suspect		Contrôle dans un cheptel suspect
Cheptel susceptible	(Contrôle dans un cheptel susceptible)	Contrôle dans un cheptel susceptible

1- On recherche en particulier : des lésions de thélite ; la cohabitation répétée avec des oiseaux, dont on peut penser qu'ils sont atteints par *M. avium ;* une infestation par la douve hépatique ; une infection par *M. paratuberculosis* ; l'existence de mycobactéries atypiques dans le milieu extérieur ...

2- D'après la réglementation, l'IDC peut être utilisée dans le dépistage lors des mouvements de bovins. L'IDS reste cependant à privilégier car sa sensibilité individuelle est supérieure à celle de l'IDC.

III.7.7. Prophylaxie sanitaire

Elles sont fondées sur le dépistage et l'assainissement des élevages bovins tuberculeux, assortis d'une désinfection et d'un aménagement hygiénique des étables. Autrefois, ces mesures constituaient la base des plans de lutte.

III.7.7.1. Dépistage des élevages infectés

- Dépistage par tuberculination

Le système de surveillance évoqué précédemment comporte des mesures de tuberculination des bovins dans les élevages. La sensibilité « cheptel » était autrefois excellente, mais nous avons vu qu'elle a notablement baissé du fait du faible nombre de bovins infectés dans les élevages foyers ; la spécificité cheptel est de toute façon médiocre et ne peut qu'aller en s'altérant au gré de l'accroissement de la taille des élevages. Actuellement, la tuberculination n'est plus suffisante pour considérer un élevage comme tuberculeux. Il faut une confirmation bactériologique après abattage des animaux suspects (appelé couramment « abattage diagnostique »), ou l'association de deux méthodes distinctes donnant des résultats convergents.

- Inspection des carcasses à l'abattoir

Ce système de dépistage révèle l'infection tardivement (le temps que les lésions soient visibles et le temps que l'animal soit envoyé à l'abattoir), mais il a l'avantage d'être continu, et de venir ainsi compléter opportunément la surveillance par tuberculination qui n'est que ponctuelle et périodique. Toutefois, les contraintes économiques d'exploitation de l'abattoir en altèrent très sensiblement la sensibilité de la détection.

Nous ne connaissons pas la sensibilité de la détection par l'abattoir, qui dépend d'une part de l'étendue des lésions et de l'acuité de l'inspection, mais elle est probablement nettement inférieure à 100 %.
La spécificité est également faible : l'analyse de lésions macroscopiques d'aspect tuberculeux ne permet la mise en évidence de *M. bovis* que dans 22 à 38 % des cas.

La faible valeur prédictive positive de l'observation de lésions macroscopiques d'aspect tuberculeux (due à sa mauvaise spécificité et à la situation épidémiologique de faible prévalence), conduisent à devoir systématiquement confirmer la nature tuberculeuse de lésions suspectes par prélèvement et recherche bactériologique (Histologie et PCR dirigée contre les espèces du complexe *M. tuberculosis*, culture).

- Contrôles à l'introduction

La tuberculination systématique avant introduction d'un animal dans un cheptel a pour but de protéger les acheteurs. En situation de très faible prévalence, elle a l'inconvénient d'engendrer un trop grand nombre d'erreurs par excès qui portent préjudice aux vendeurs.

- Enquête épidémiologique

Lorsqu'un foyer de tuberculose bovine est identifié, une enquête épidémiologique est conduite en amont (afin d'identifier l'origine de la contamination du foyer) et en aval (pour cibler les élevages susceptibles d'avoir été contaminés à partir du foyer).

III.7.7.2. Mesures de limitation

Un élevage suspect de tuberculose doit être « bloqué » au plus tôt, afin d'éviter tout risque de contamination d'autres élevages :

- sorties d'animaux interdites ;

- recensement, identification des animaux, afin de permettre le contrôle de cette interdiction ;

- maintien des animaux à l'écart des animaux de troupeaux sains : enfermés, ou mis en pâture sous contrôle sanitaire strict de l'absence de tout contact avec des animaux indemnes ;

- en cas de sortie d'animaux pour l'abattoir (seule sortie autorisée), marquage de ces animaux, afin de les mettre hors commerce, et de faciliter leur repérage à leur arrivée à l'abattoir, rédaction d'un laissez-passer.

III.7.7.3. Assainissement des élevages infectés

Il doit viser tous les animaux des espèces sensibles et passe obligatoirement par l'élimination des animaux infectés.

III.8. La tuberculose humaine

Les animaux peuvent transmettre à l'Homme les bacilles tuberculeux qui les infectent:
- *Mycobacterium bovis* ≫, ainsi que *Mycobacterium caprae,*
- *Mycobacterium tuberculosis*,
- *Mycobacterium microti*
- *Complexe avium-intracellulare (MAC).*

III.8.1. Infection humaine à *Mycobacterium bovis (et M. Caprae)*

Fréquence : directement en relation avec la fréquence de la tuberculose bovine. Dans les pays en voie de développement ou elle est enzootique, jusqu'à 15% des cas de tuberculose humaine sont dus à *M. bovis*. Une étude réalisée à San Diego entre 1980 et 1992, prés de la frontière des USA, à même révélé que le pourcentage de cas de tuberculose a *M. bovis* était de 34% au sein d'une population d'enfants tuberculeux.

La contamination humaine s'opère surtout à partir des bovins tuberculeux, accessoirement à partir des autres espèces animales (voire de l'Homme) infectées par *M. bovis.*

Le rôle des animaux de compagnie, s'il est très faible, n'est en effet pas absent, notamment celui pouvant être joue par les chats, consommateurs de lait susceptible de ne pas être pasteurise. Au Royaume Uni, ou l'enzootie de tuberculose a *M. bovis* se maintient à un niveau très élevé chez les bovins comme au sein de la faune sauvage, une augmentation nette de l'incidence de la tuberculose féline à *M. bovis* a été observée, passant de 0 en 1997, à 18 à 26 cas par an entre 2008 et 2011. Des données de typage moléculaire suggèrent fortement une contamination a partir de rongeurs ou de blaireaux, qui s'opérerait en particulier lors de morsures par ces animaux. Les chats atteints présentent souvent des lésions cutanées, pouvant évoluer secondairement vers une tuberculose chronique d'organe, notamment pulmonaire. En 2019, une modalité inédite de contamination féline a été découverte en Ecosse : 13 chats ont probablement contracte une tuberculose à *M. bovis* après avoir consomme des aliments de luxe à base de viande crue et au gout de venaison, commercialises par une firme britannique ! Inversement, un humain infecté par *M. bovis* peut retransmettre la bactérie à des animaux, notamment à des bovins.

Quelle qu'en soit la source animale, la contamination humaine peut se réaliser selon trois modalités.

– Inoculation accidentelle

C'est une ≪ tuberculose d'inoculation ≫, à laquelle sont exposes ceux qui manipulent des lésions tuberculeuses (vétérinaires, ouvriers d'abattoir, d'équarrissage…) à la suite de

blessures cutanées (instruments, esquilles) ou de souillure de la muqueuse oculaire. Elle s'exprime par une lésion au point de pénétration : un ou plusieurs nodules, à évolution lente vers l'ulcération, rebelle aux pommades habituelles, avec une adénopathie de voisinage. Ce complexe primaire est généralement bénin, mais son extension est possible. Cette modalité est devenue rarissime compte tenu de la très faible prévalence de l'infection bovine.

– Inhalation

Elle est due aux poussières virulentes émises dans l'étable ou vivent des bovins tuberculeux ≪ tousseurs ≫. Est expose à cette contamination aérogène le personnel des exploitations infectées. En 1954, l'OMS considérait qu'il y avait ≪ autant de danger à contracter la tuberculose pulmonaire dans une étable fortement infectée que dans une salle d'hôpital ≫.

La pénétration de *M. bovis* par voie respiratoire produit un complexe primaire pulmonaire dont l'évolution est tout à fait comparable à celle de la tuberculose classique, à *M. tuberculosis*.

– Ingestion

C'est le mode de contamination le plus fréquent dans les pays ou la tuberculose bovine est enzootique. Le lait et ses dérivés (et très accessoirement les viandes tuberculeuses) sont responsables de cette transmission.

Ainsi s'explique le fait que la tuberculose humaine a *M. bovis*:

- soit plus fréquente chez les jeunes (alimentation lactée et plus grande perméabilité digestive) ;
- s'exprime souvent par des localisations ≪ extra-pulmonaires ≫ : gingivites, adénites cervicales (scrofulose et écrouelles) et mésentériques, tuberculose abdominale.

Toutes les formes de tuberculose humaine décrites pour *M. tuberculosis* (l'agent de la tuberculose ≪ humaine ≫) peuvent être rencontrées avec *M. bovis*. Ce qui diffère par rapport à la tuberculose humaine due à *M. tuberculosis*, est la fréquence des localisations : dans la tuberculose humaine à *M. tuberculosis*, les formes pleuro-pulmonaires sont 12 fois plus nombreuses que les autres localisations alors que dans la tuberculose humaine à *M. bovis*, les formes extra pleuropulmonaires sont 7 fois plus nombreuses que les formes pleuropulmonaires.

III.8.2. Infection humaine zoonotique à Mycobacterium tuberculosis

En sens inverse, l'Homme tuberculeux peut contaminer l'animal : *M. tuberculosis* peut être, de façon non exceptionnelle, à l'origine de la tuberculose de l'éléphant, du singe, du chien, du chat, des psittacidés, plus rarement, des bovins, des porcs. Ces animaux peuvent donc révéler une tuberculose humaine méconnue.

Il convient de distinguer ici plusieurs cas :

- les carnivores domestiques, de par leur proximité avec l'Homme. S'il n'est pas exceptionnel que des chiens aient développé une tuberculose à *M. tuberculosis* après contamination par un humain (un adage affirmait : ≪ chien de café, chien de restaurant, chien de garage : chien tuberculeux ≫), la retransmission à l'Homme par un chien atteint n'a été décrite que très rarement. Pour autant, tout chien reconnu infecte par *M. tuberculosis* doit être considérer comme une source potentielle.
- les bovins : leur contamination par *M. tuberculosis* est rare mais possible (il convient à ce propos de se souvenir que *M. bovis* dérive d'un ancêtre de *M. tuberculosis* et présente avec ce dernier une homologie génomique supérieure à 99%).
- Celui d'animaux sauvages infectés par *M. tuberculosis*, auxquels l'Homme peut être exposé dans des contextes très particuliers. En effet, il faut que ces animaux aient préalablement été contaminés par l'Homme. Les principales sources de danger pour l'Homme sont certaines espèces très sensibles, avant tout diverses espèces de primates non humains, plus sensibles encore que l'Homme à *M. tuberculosis*. L'Homme peut y être exposé.
- Celui des éléphants, qui selon le cas, sont à classer parmi les animaux domestiques ou sauvages. De nombreux exemples illustrent, non seulement leur grande sensibilité à *M. tuberculosis*, mais aussi leur efficacité pour le ≪restituer ≫à l'Homme.

Au bilan, une grande vigilance s'impose pour éviter toute contamination accidentelle par des humains d'espèces animales sensibles à *M. tuberculosis*, qui peuvent recontaminer l'Homme (zoonose réversible).

III.8.3. Infection humaine à *Mycobacterium microti*

M. microti a longtemps été considéré comme une mycobactérie n'affectant que les micromammifères, au point que cette bactérie a été utilisée comme souche vaccinale vivante contre la tuberculose chez prés de 10 000 personnes entre les années 1946 et 1961 ! Depuis 1998, des cas cliniques ont été décrits chez des immunodéprimés, puis chez des patients ne présentant aucun déficit immunitaire connu. Il s'agit d'authentiques cas de tuberculose, à localisation généralement respiratoire, *M. microti* étant habituellement transmis par des rats à des personnes aux conditions de vie précaire. Cette bactérie pouvant affecter cliniquement le chat, prédateur de rongeurs, voire le chien, il n'est pas possible d'exclure une transmission a l'homme par ces animaux de compagnie, même si aucune transmission de ce type n'a encore été décrite.

III.8.4. Infection humaine due au complexe Mycobacterium aviumintracellulaire (MAC)

Le complexe *Mycobacterium avium-intracellulare (*MAC*)* est un ensemble complexe, actuellement scinde par les bactériologistes en trois sous-espèces et divers variants dont il est désormais établi qu'ils ne sont pas toutes pathogènes pour les oiseaux… ! Les trois sous-espèces sont :

- *Mycobacterium avium* sbsp. *avium*
- *Mycobacterium avium sbsp. paratuberculosis, agent de la paratuberculose*
- *Mycobacterium avium sbsp. sylvaticum*

Seule, la sous-espèce *avium* comporte des bactéries dont le pouvoir zoonotique est avéré. Cependant, cette sous-espèce forme elle-même une entité complexe, puisqu'elle comporte :

- D'une part des mycobactéries pathogènes pour les oiseaux et éventuellement pour l'Homme :

L'infection humaine par des bacilles du complexe MAC d'origine aviaire est possible mais rarissime, en lien avec leur faible pouvoir pathogène pour l'Homme. Une dizaine d'observations dans le monde ont fait état :

- soit d'une inoculation accidentelle (femmes préposées à l'éviscération des volailles ayant présente des ulcérations sur les mains avec adénopathie ou contact professionnel avec des carcasses de porcs infectés ;
- soit d'une transmission par voie respiratoire (atmosphère contaminée des locaux d'élevage) ou par voie digestive (œufs ou volailles tuberculeuses) ayant conduit à une localisation pulmonaire.
- D'autre part des mycobactéries non pathogènes pour les oiseaux, parmi lesquelles on distingue :
- des mycobactéries saprophytes et donc non zoonotiques, qui n'infectent pas les oiseaux, mais dont certaines peuvent être associées à des infections humaines, notamment chez les immunodéprimés (SIDA, …) ;
- et *M. avium* sbsp. *hominisuis*, pouvant être pathogène pour le porc (avec en cas de manifestations cliniques, des troubles de la reproduction plus fréquemment que des troubles respiratoires), que l'on rencontre aussi chez l'Homme (associée à des troubles respiratoires sévères chez les immunodéprimés), notamment les mêmes génotypes. Toute la question est de savoir si l'Homme est infecté par le porc ou si tous deux sont infectés à partir d'une même source environnementale. Une étude récente a montré que les porcs peuvent excréter massivement *M. avium* sbsp. *hominisuis*, y compris en l'absence de manifestations cliniques, ce qui pose de façon aigue la question de la réalité de son pouvoir zoonotique.

III.8.5. Mycobacterium atypiques autres que les MAC

Différentes mycobactéries atypiques peuvent entrainer des troubles chez l'Homme et chez l'animal : *M. kansasii, M. marinum, M. xenopi*, etc.

M. marinum est pathogène pour les animaux ectothermes, pouvant infecter les poissons en aquarium.

La contamination de l'Homme se fait à l' occasion du nettoyage de l'aquarium. Au point de pénétration de la bactérie, la main le plus souvent, apparait un nodule rougeâtre, indolore, qui s'étend lentement et donne naissance à une ulcération, sans adénopathie satellite.

Le diagnostic nécessite l'isolement et l'identification de *M. marinum*. La chimiothérapie est en général inefficace et il faut recourir à l'excision chirurgicale de la lésion. La prophylaxie de cette mycobactérie humaine implique le port de gants lors du nettoyage des aquariums.

- Moyens de lutte

Le traitement de la tuberculose humaine d'origine animale ne comporte pas de prescriptions particulières.

Mis à part le fait que *M. bovis* est naturellement résistante au pyrazinamide, elle présente, à priori, la même sensibilité aux autres antituberculeux (rifampicine, isoniazide, streptomycine…) que *M. tuberculosis*. En revanche, *M. avium* présente souvent une résistance très élevée aux antituberculeux, très problématique surtout lorsque le patient est immunodéprimé.

La prophylaxie repose essentiellement sur la lutte contre la tuberculose animale et son élimination chez toutes les espèces sensible et/ou de préférence sur la prévention de leur contamination.

Dans cette attente, il est nécessaire de :

- prendre des précautions pour éviter la contamination à partir des animaux infectés (isolement précédant l'abattage, désinfection) la tuberculose animale à *M. tuberculosis*, *M. bovis* ou *M. caprae* a été rendue danger de catégorie 1 chez tous les mammifères. Néanmoins, cette décision n'a été assortie d'aucun décret d'application chez les espèces autres que les ruminants, ce qui en limite la portée pratique, notamment quand un chien ou un chat est atteint de tuberculose. S'il est par exemple prescrit de ne pas traiter et de recommander fortement l'euthanasie de tout chien ou un chat (ou tout autre mammifère ou psittacidé) tuberculeux, aucune mesure de police sanitaire ne permet d'imposer l'euthanasie. Il conviendra donc d'agir par d'autres canaux.
- retirer de la consommation ou assainir les viandes et laits juges dangereux

La législation sanitaire prévoit chez l'Homme :

- la vaccination (B.C.G.).

- la tuberculose zoonotique est une ≪ maladie professionnelle ≫ donnant lieu à déclaration par le médecin et indemnisation (de la part de l'employeur et de la Sécurité Sociale) pour les salaries atteints ;

- C'est aussi une maladie à déclaration obligatoire.

Il serait souhaitable que des échanges d'informations se fassent entre médecins et vétérinaires lorsqu'une transmission est suspectée, dans le contexte du concept "One Health".

IV. La brucellose animale

Rappel : Classification des *Brucella*

Tableau 8 : Espèces, biovars et hôtes préférentiels de *Brucella*

Brucella	Hôte(s) préférentiel(s)	Pathogénicité pour l'Homme
B. melitensis	Ovins et caprins (3 biovars)	+++
B. abortus	Bovins (7 biovars)	++
B. suis	Biovar 1 : Porcs Biovar 2 : Porcs, sangliers, lièvres Biovar 3 : Porcs Biovar 4 : Rennes et caribous Biovar 5 : Rongeurs	+++ +/- +++ + Inconnue
B. ovis	Ovins (épididymite contagieuse du bélier)	Non pathogène
B. canis	Chiens	+/-
B. neotomae	Rongeurs (Neotoma du désert, Etats-Unis)	(1 cas décrit)
B. microti	Rongeurs (Campagnol des champs, Europe centrale)	Inconnue
B. ceti	Cétacés	+/-
B. pinnipedialis	Phoques	
B. inopinata	Humain	(2 cas décrits)
B. vulpis	Renard	Inconnue
B. papionis	Babouin	Inconnue

* : Des espèces identifiées comme *B. microti*-like et *B. inopinata*-like sont aussi décrites chez des grenouilles.

Les bactéries du genre *Brucella* sont très proches génétiquement et antigéniquement. Le terme *Brucella* fut choisi en hommage à BRUCE, médecin militaire à MALTE qui isola en 1887 les premières souches de cet agent pathogène de la rate de soldats britanniques décédés d'une "Fièvre de Malte" (décrite aussi sous le nom de "fièvre ondulante, "fièvre méditerranéenne" ou "mélitococcie"). Le terme *melitensis* fait référence à *melita* ou malte en grec ou latin. En s'appuyant sur des éléments génétiques et épidémiologiques (*ie* hôte préférentiel), 12 espèces ont été individualisées. Les espèces *melitensis*, *abortus* et *suis* sont subdivisées en biovars. La pathogénicité pour l'homme varie entre les différentes espèces, *B. melitensis*, *B. abortus* et certains biovars de *B. suis* étant reconnues comme étant les plus pathogènes pour l'homme.

Le spectre du pouvoir pathogène des *Brucella*, du moins pour les espèces majeures, est extrêmement large : *B. abortus*, *B. melitensis* et *B. suis* peuvent ainsi infecter naturellement l'Homme, les ruminants domestiques et sauvages, les suidés, les équidés, les carnivores, les rongeurs et parfois les oiseaux. Cette absence de spécificité d'hôte explique l'interdépendance qui peut exister entre les brucelloses des diverses espèces animales et les conséquences épidémiologiques qui en découlent.

Introduction

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et a l'Homme, due à des bactéries du genre *Brucella***.**

Sa répartition géographique est mondiale et de multiples espèces animales (ruminants, suidés, carnivores, rongeurs...) peuvent être infectées naturellement.

Son importance est liée d'une part à la fréquence et la gravité des cas humains contractés à partir de l'animal et de ses productions : la brucellose est une zoonose majeure, et d'autre part à ses conséquences économiques en élevage : pertes de production (avortements, stérilités, pertes en lait...) et entraves aux échanges commerciaux d'animaux et produits dérivés.

IV.1. Brucellose bovine (Bovine brucellosis)

IV.1.1. Définition

La brucellose bovine est une maladie infectieuse et contagieuse, transmissible à l'Homme et à de nombreuses espèces animales, due essentiellement à *Brucella abortus*, dont la manifestation clinique la plus habituelle est l'avortement ("avortement épizootique").

IV.1.2. Espèces affectées

- *Brucella abortus* affecte naturellement les bovins, mais peut aussi affecter d'autres ruminants domestiques (buffles, zébus, bisons, ovins et caprins, rennes…) et sauvages

(cervidés, chamois…), les suidés, les équidés, les carnivores, les rongeurs. Noter que la brucellose bovine peut être aussi consécutive à l'infection des bovins par *B. melitensis* ou *B. suis*. Transmissible à l'Homme : zoonose majeure.

IV.1.3. Importance

- Economique : liée à la maladie elle-même (avortements, stérilités, pertes en lait...), en particulier dans les cheptels nouvellement infectés où elle peut prendre un aspect épizootique (« avortement épizootique »), aux répercussions sur les échanges commerciaux (elle figure d'ailleurs dans la liste des maladies à notifier de l'OIE), et aux mesures de contrôle et d'éradication.

- **Hygiénique** : les cas d'infection humaine par *B. abortus* sont moins graves que ceux causés par *B. melitensis*, mais n'en demeurent pas moins médicalement importants.

IV.1.4. Etiologie et pathogénie

- Agent étiologique

La brucellose bovine est due essentiellement à *B. abortus* dont il existe 9 biovars.

Elle peut être aussi due à une infection par *B. melitensis* ou *B. suis* biovars 1 et 3. L'infection des bovins par *B. suis* biovar 2 semble être asymptômatique.

- Réponse de l'hôte

Les caractéristiques antigéniques sont communes entre *B. abortus*, *B. melitensis* et *B. suis*. Toutes donnent des colonies de type smooth. Le LPS de la membrane externe est responsable du développement des anticorps détectés chez l'hôte par agglutination, fixation du complément ou ELISA. Les réactions croisées avec le LPS d'autres bactéries, *Yersinia enterocolitica* O9 en particulier, sont à l'origine de difficultés du dépistage sérologique. Des antigènes protéiques cytoplasmiques, spécifiques du genre *Brucella*, sont utilisés dans le diagnostic allergique.

Les anticorps sont détectables, chez un bovin pubère, 30 jours à 3 à 6 mois après infection. Chez les jeunes femelles bovines infectées, la réaction sérologique n'est parfois décelable qu'après la 1ère mise-bas. Ils peuvent persister toute la vie de l'animal (intérêt diagnostic de la détection des IgG1). Les délais d'installation de l'hypersensibilité retardée (HSR) spécifique sont équivalents.

- La nature de l'immunité antibrucellique est très mal connue. Elle est liée principalement à des mécanismes cellulaires auxquels s'ajoutent des mécanismes humoraux de nature mal définie (les anticorps recherchés à l'aide des techniques habituelles de diagnostic ne sont en effet que des anticorps témoins, sans activité protectrice). Cette immunité à médiation cellulaire est contemporaine de la réaction d'HSR. Compte tenu de la capacité des souches

virulentes à se maintenir dans les macrophages et les leucocytes polynucléaires, on peut penser que l'immunité repose sur l'acquisition d'une activité bactéricide accrue par ces cellules phagocytaires.

IV.1.5. Etapes de l'infection

Il est possible de distinguer très schématiquement dans l'évolution de l'infection brucellique deux périodes : primaire et secondaire.

La période primaire suit la contamination. Elle évolue en 3 étapes :

- La 1ère étape correspond à la multiplication des *Brucella* dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée.
- La 2ème étape est marquée, au bout de quelques jours à plusieurs semaines, par la dissémination lymphatique (prépondérante chez les bovins) et sanguine (bactériémie discrète et fugace dans l'espèce bovine où il est très difficile d'obtenir une hémoculture positive) de la bactérie. Cette phase est asymptomatique chez les bovins (tandis qu'elle se traduit par une atteinte fébrile générale associée à une hémoculture positive chez l'Homme).
- La 3ème étape se traduit par la localisation et la multiplication des *Brucella* en certains sites électifs : les tissus lymphoïdes (notamment les nœuds lymphatiques de la sphère génitale et mammaire), le placenta chez les vaches gravides (les trophoblastes constituent une cible importante pour les *Brucella*), les testicules et ses annexes (épididyme, etc.) chez le mâle; la glande mammaire et les bourses séreuses et synoviales (bourses carpiennes) et certaines articulations. Ces localisations peuvent s'accompagner de manifestations cliniques caractérisant la brucellose aiguë : avortement, orchite ou épididymite... Elles permettent aussi pour certains (utérus gravide, appareil génital mâle, mamelle), l'excrétion des *Brucella* et leur dissémination.

La période secondaire est associée à un état de résistance de l'hôte plus ou moins prononcé, lié au développement d'une immunité (de type cellulaire). Toutefois, la guérison (élimination des *Brucella*) est rare. Les *Brucella* ont la capacité de résister à l'action des mécanismes immunitaires et se maintiennent plusieurs années dans certains sites privilégiés, notamment les nœuds lymphatiques. *B. abortus* a été isolée dans les nœuds lymphatiques rétro-mammaires d'un bovin 11 ans après l'infection. Une réactivation peut être induite à chaque gestation et l'infection placentaire peut alors provoquer un avortement et/ou induire une excrétion bacillaire à l'occasion des mises-bas. Leur persistance dans les bourses séreuses et articulations peut aussi générer un hygroma ou une arthrite chronique.

IV.1.6. Mécanismes de l'avortement

Les *Brucella* se multiplient dans l'espace utéro-chorial, entraînant une placentine exsudative et nécrotique. Ces lésions provoquent un décollement utéro-chorial et des adhérences fibreuses entre placenta et utérus. Si ces lésions sont étendues, elles sont responsables d'une interruption des échanges nutritifs entre la mère et son fœtus ; le fœtus meurt d'anoxie et il y a avortement. Des brèches peuvent également permettre le passage de *Brucella* dans la cavité amniotique; les bactéries sont alors ingérées par le fœtus et provoquent une septicémie mortelle entraînant l'avortement. Si les lésions sont limitées, l'infection placentaire est compatible avec la survie du fœtus. On peut alors observer la naissance à terme ou prématurée (l'expulsion du fœtus vivant peut être sous la dépendance de modifications hormonales, consécutives aux lésions placentaires) du produit. Mais, parfois, le nouveau-né souffre de lésions cérébrales d'origine hypoxique entrainant sa mort dans les 48 heures suivant la naissance.

Par ailleurs, les adhérences entre chorion et utérus provoquent des retentions placentaires chez les femelles infectées.

Noter enfin qu'une femelle infectée n'avorte qu'une fois (très exceptionnellement deux fois).

IV.1.7. Etude clinique

- Incubation : très variable. L'infection aiguë ne s'accompagne d'aucune atteinte générale. L'avortement peut survenir quelques semaines (une femelle infectée pendant la gestation peut avorter au bout de 3 à 6 semaines) à plusieurs mois (ou années) après l'infection.

- Symptômes : inconstants (fréquence importante des formes inapparentes).

- Symptômes génitaux : Chez la femelle, le symptôme principal est l'avortement. Il peut se produire à n'importe quel stade de la gestation, mais plus généralement vers le 6ème ou 7ème mois. En général, le fœtus est rejeté facilement en l'absence de dystocie. Les eaux fœtales peuvent apparaître troubles et parfois jaunâtres ou ocracées, ces colorations étant liées à l'expulsion du méconium in utero par le fœtus souffrant d'anoxie. L'avorton est toujours mort et parfois momifié lorsque l'avortement survient avant le 6ème mois. Au-delà, le fœtus peut-être vivant, mais ne survit que quelques heures. On peut assister également à une mise bas prématurée quelques jours avant le terme : le nouveau-né peut succomber néanmoins dans les 24 à 48 heures du fait des lésions nerveuses secondaires à une hypoxie. La non délivrance est fréquente après avortement (adhérences utéro-choriales et fragilité des enveloppes), mais elle peut être le seul symptôme lorsque l'infection est ancienne.

Des lésions d'endométrite peuvent être responsables d'infécondité temporaire

Chez le male : orchite ou orchi-épididymite (rares)

- Symptômes extra-génitaux (rares chez les bovins, et associés à une évolution chronique) : il peut s'agir d'hygroma (fréquent au genou) ou d'arthrites (arthrites d'évolution chronique ponctuées par des poussées aiguës, siégeant surtout au grasset, au jarret, parfois au genou ou à l'articulation coxofémorale).

- Lésions : pas de lésion spécifique.

Sont essentiellement observés :

-Une placentine exsudative et nécrotique avec nécrose cotylédonaire, placenta intercotylédonnaire épaissi, œdémateux et exsudatif ;

-Chez l'avorton, la présence des lésions d'anoxie fœtale et d'un œdème sous-cutané ;

-Chez le mâle, des lésions testiculaires éventuelles : atrophie, fibrose et adhérences.

IV.1.8. Epidémiologie

IV.1.8.1. Analytique

- Sources de contagion : tout bovin infecté, malade ou apparemment sain, constitue une source potentielle de *Brucella* et peut rester porteur de germes et contagieux durant toute son existence. La contagiosité des sujets infectés est toutefois variable et souvent intermittente : elle est surtout importante en période de reproduction et la période la plus dangereuse correspond à la vidange de l'uterus gravide.

- Autres espèces animales : ovins, caprins, suidés, chiens, ruminants sauvages… et d'un point de vue général, toute espèce sensible infectée, peuvent être la source de contamination d'un cheptel bovin

- L'Homme infecté, impasse épidémiologique, n'est pas une source d'infection pour les animaux.

- Matières virulentes : contenu de l'utérus gravide **e**xpulsé dans le milieu extérieur au moment de l'avortement ou à l'occasion d'une mise bas apparemment normale, le contenu de l'utérus gravide représente la matière virulente essentielle. L'excrétion virulente est cependant transitoire. L'excrétion débute dès la préparation de la femelle, lors de la liquéfaction du bouchon muqueux obturant le col utérin ; elle passe par son maximum lors de l'expulsion des eaux fœtales, avorton, placenta et lochies ; elle disparaît habituellement chez les bovins au bout de 2 à 3 semaines.

- **Secrétions vaginales** : elles peuvent aussi contenir des bactéries (période entourant la mise bas, parfois au moment des chaleurs).

- **Urine** : contaminée par les sécrétions utérines, elle est fréquemment virulente en période de mise bas.

- **Colostrum** et **lait** : 20 à 60 % des vaches sérologiquement positives, sans symptôme de brucellose, éliminent le germe dans le colostrum et le lait et ce taux s'élève à 70-80% après un avortement. Cette excrétion est néanmoins transitoire (souvent limitée à quelques jours après la mise-bas) et discrète dans l'espèce bovine (surtout importante après un avortement).

- **Sperme** : même en l'absence de symptômes, la localisation des *Brucella* dans les organes génitaux du mâle permet leur excrétion dans le sperme.

- **Autres** : les *Brucella* sont présentes dans les produits de suppuration (hygromas), parfois les fèces (cas des jeunes nourris avec du lait infecté). Les viscères infectés (utérus, mamelle, tissus lymphatiques… ne jouent de rôle éventuel que dans la contamination humaine).

- Resistance : les *Brucella* résistent plusieurs semaines à plusieurs mois dans les matières virulentes (avortons, exsudats utérins…) et le milieu extérieurs (matériel contaminé, pâturages, points d'eau, lisier…).

Tableau 9 : Durée de survie des *Brucella* dans diverses matières contaminées.

Matière contaminée	**Survie des *Brucella***
Avorton	75j
Exsudats	200j
Déjections	120j
Pâturage	30 à 60j
Eau	10 à 70j

- Modes de transmission

- **Transmission verticale** : elle peut se réaliser *in utero* (naissance d'un veau viable mais infecté) ou lors du passage du nouveau-né dans la filière pelvienne. Les jeunes, plus résistants, se débarrassent généralement de l'infection. L'infection persiste toutefois jusqu'à l'âge adulte chez environ 5 à 10% des veaux nés de mère brucellique, sans susciter de réaction sérologique décelable. Les signes cliniques (avortement éventuel) et la réaction sérologique n'apparaîtront, chez les jeunes femelles infectées, qu'à la faveur de la première gestation, voire plus tard.

- Transmission horizontale : directe et indirecte

- Directe : contacts directs entre individus infectés et individus sains lors de la cohabitation (notamment en période de mise-bas), ingestion, contamination vénérienne.

- Indirecte : par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments, eaux, matériel divers (matériel de vêlage...) contaminés par les matières virulentes. Divers animaux

peuvent également contribuer à disséminer le germe (cas des chiens ou des oiseaux déplaçant des débris de placenta..).

- Voies de pénétration : cutanée, conjonctivale, respiratoire, digestive et vénérienne.

- Facteurs de sensibilité et de réceptivité

- **Gestation** : facteur important de sensibilité. Une vache adulte contaminée hors gestation développera dans plus de 50 % des cas seulement une infection de courte durée spontanément curable.

- **Age** : La période de sensibilité maximale est atteinte après complet développement des organes génitaux (maladie des animaux pubères). Les bovins pubères peuvent rester infectés pendant toute leur vie, malgré la réponse immunitaire qu'ils développent. Les jeunes, en revanche, guérissent souvent de leur infection et ne développent qu'une réaction sérologique discrète et transitoire.

IV.1.8.2. Synthétique

Les causes les plus fréquentes de la contamination d'un cheptel indemne sont l'introduction d'un bovin infecte inapparent et les "contaminations de voisinage" (animaux et milieu contaminé). La contamination de l'environnement (locaux d'élevage, pâturages…) et la conservation de jeunes femelles nées de mère infectée (5 à 10 % hébergent des brucelles) sont aussi à l'origine d'une résurgence de la maladie dans les cheptels assainis. D'autres espèces sont parfois aussi incriminées (ovins et caprins en particulier).

Une fois introduite dans un cheptel, l'infection peut s'étendre à la majorité des animaux notamment en période de mise-bas et la maladie peut s'exprimer sous des visages très variés**,** avortements en série affectant soudainement une large fraction du cheptel ("avortement épizootique") ou propagation progressive à la majorité des animaux, associée ou non à des avortements, révélée par des contrôles sérologiques. La maladie devient enzootique, matérialisée par des avortements sporadiques et des rétentions placentaires.

IV.1.9. Diagnostic

IV.1.9.1. Epidémio-clinique

Les signes majeurs de suspicion sont l'avortement (quel que soit le stade de gestation) isolé ou en série ("avortement épizootique") et chez le mâle l'orchite et (ou) l'épididymite.

Les autres éléments de suspicion sont mort d'un veau avec symptômes d'anoxie dans les 48 heures suivant la mise-bas ; Fréquence anormale des rétentions placentaires et l'hygroma.

IV.1.9.2. Différentiel

En fait, tous ces signes cliniques peuvent être révélateurs de maladies très variées que seul, le recours au laboratoire permet d'identifier. En effet, chez la vache, un avortement peut être

d'origine : mécanique (traumatisme, transport...), toxique, alimentaire, parasitaire (néosporose, trichomonose chez les bovins soumis à la monte naturelle, aspergillose...), infectieuse (campylobactériose, salmonellose, fièvre Q, chlamydiose, listériose, leptospirose, rhinotrachéite infectieuse, maladie des muqueuses...).

IV.1.9.3. Expérimental

- Prélèvements

-.Cas d'un avortement : associer une recherche bactériologique et une recherche sérologique.

- Pour la **bactériologie**, il est possible de réaliser un **écouvillonnage du col de l'utérus** (en région péri- et endo-cervicale) en utilisant un écouvillon sec avec tige d'une soixantaine de cm de long protégé par une gaine stérile double prévenant sa contamination lors de son introduction dans les voies génitales. Le prélèvement de quelques calottes placentaires (si possible présentant des lésions : nécrose…) à partir du placenta, ou éventuellement d'utiliser l'avorton (entier ou estomac ligaturé, poumons et rate).

- Pour la **sérologie**, réaliser un **prélèvement sanguin** sur tube sec (recherche des anticorps). Néanmoins, en cas de suspicion forte de brucellose, ou lorsqu'un traitement antibiotique s'avère nécessaire (éventuellement par dépôt d'oblets antibiotiques dans l'utérus), l'écouvillonnage sera effectué en même temps que la prise de sang.

Noter la possibilité de réponse sérologique négative par défaut lorsque le prélèvement de sang est fait rapidement après l'avortement ou la mise-bas suspecte : en effet, le passage important des anticorps dans le colostrum peut générer une baisse transitoire (en dessous du seuil de positivité) du titre sérique.

Cas d'une opération de dépistage (recherche des anticorps sur bovins de plus de 24 mois), prélèvements sanguins sur tubes secs (opérations de prophylaxie, contrôle d'achat) ou lait de mélange prélevé dans le tank de l'élevage (opérations de prophylaxie dans un cheptel laitier).

- **Confirmation d'une suspicion** : les prélèvements (placenta, lait ou colostrum, liquide spermatique, liquide de ponction d'hygroma … sur animal vivant, ou des nœuds lymphatiques et autres tissus sur l'animal abattu à des fins diagnostiques) sont choisis dans le but de rechercher et d'identifier les brucella.

- Méthodes

-**Diagnostic bactériologique** : examens microscopiques (coloration de Stamp), culture en milieux sélectifs et identification de genre et d'espèce (éventuellement caractérisation du biovar).

-Diagnostic par PCR : utilisable directement dans certains prélèvements ou après isolement pour identifier la *Brucella*.

-Diagnostic et dépistage sérologiques :

- **Epreuve à l'antigène tamponne** ou **EAT** : test qualitatif mettant en évidence les anticorps sériques agglutinants dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) bactérien par interaction avec un antigène brucellique coloré (au rose de Bengale) mis en suspension dans un milieu acide tamponné. Il révèle les IgG1 et les IgM (moins réactives en milieu acide). Cette méthode est très **sensible** mais manque de spécificité.

- **ELISA sur sérum individuel** : cette méthode est la plus sensible mais moins spécifique.

- **ELISA sur mélange** de 10 sérums : mélange des sérums de 10 vaches à contrôler ou sérum dilué au 10ème dans du sérum de vache saine.

- **La fixation du complément** ou **FC** est utilisée pour la **confirmation,** car plus **spécifique,** des sérums positifs ou douteux aux épreuves précédentes. Ce test quantitatif met en évidence les anticorps fixant le complément (non dirigés exclusivement contre le LPS bactérien). Il détecte les IgG1 et les IgM (plus ou moins éliminées selon les modalités de chauffage du sérum).

En fin d'éradication de brucellose bovine, le faible taux de prévalence entraîne une diminution de la valeur prédictive positive des tests utilises (proportion élevée des réactions positives par excès). L'ELISA sur sérum de mélange est actuellement recommandée en zone indemne en raison de sa plus forte spécificité.

- **Recherche des anticorps dans les laits de mélange** :

- **Epreuve de l'anneau sur le lait** (ou ring-test) : réaction d'agglutination qualitative obtenue par interaction des anticorps contenus dans le lait (IgM, IgG1 et surtout les IgA sécrétoires) dirigés contre le LPS bactérien avec un antigène coloré par l'hématoxyline. Les agglutinats colorés sont adsorbés sur les globules gras et se regroupent en surface dans l'anneau de crème, d'où le nom donné à l'épreuve.

- Réactions sérologiques faussement positives

Compte tenu du manque de spécificité des méthodes de dépistage sérologique, celles-ci sont susceptibles d'entraîner des réactions sérologiques faussement positives ou « réactions atypiques ».

Ces réactions atypiques ont été reliées à l'infection des animaux par *Yersinia enterocolitica* O : 9. Ces réactions ont les caractéristiques suivantes :

-elles concernent 1ou 2 bovins (80% des cas) ;

-elles touchent surtout les jeunes animaux ;

-les titres en anticorps sont faibles ;

-elles sont transitoires (négativation rapide, < 2 mois dans 85% des cas) ;

-les résultats sont parfois peu reproductibles sur un même échantillon et/ou avec différentes méthodes (anticorps labiles).

Lorsque des résultats discordants sont observés ou lorsque des réactions positives surviennent dans des cheptels indemnes en dehors de tout contexte épidémiologique d'infection brucellique, il convient de rechercher éventuellement la possibilité d'éventuelles réactions par excès. La répétition des contrôles sérologiques (montrant l'aspect transitoire de ces réactions) et le contrôle des bovins par un test allergique permettent souvent de résoudre le problème.

- Dépistage allergique : épreuve cutanée allergique à la brucelline ou ECA.

La brucelline est un extrait protéique purifié de *Brucella* en phase R, dépourvu de LPS-S, cet extrait est utilisable sans risque d'induction d'anticorps pouvant interférer avec le diagnostic sérologique. Il est présenté sous forme lyophilisée et doit être réhydraté avant usage.

Ce test est réalisé chez les bovins de plus de 12 mois d'un cheptel où le doute demeure sur la spécificité des réactions positives aux épreuves sérologiques. Il se pratique, après repérage du lieu d'inoculation et mesure du pli cutané, par injection ID au milieu de l'encolure de 0,1mL de brucelline. Tout épaississement du pli cutanée ≥ 2 mm constate 72 heures après injection est considéré positif. Cette épreuve souffre d'erreurs par défaut (seuls 60 à 80 % des bovins infectés réagissent) mais présente l'avantage d'être spécifique (spécificité de 100 %). Elle n'a de valeur que lorsque l'interprétation est réalisée à l'échelon du troupeau, et tout animal positif au test allergique et/ou à une épreuve sérologique est considéré brucellique (dans un troupeau infecté, 20 à 25 % des bovins donnent des résultats divergents entre sérologie et allergie).

IV.1.10. Prophylaxie

IV.1.10.1. Prophylaxie sanitaire

- Mesures offensives : l'éradication de la brucellose bovine doit tenir compte de plusieurs notions épidémiologiques essentielles :

- Persistance possible de l'infection durant toute la vie du sujet brucellique : impose un dépistage des animaux infectes (malades et infectés inapparents), leur isolement et leur élimination rapide vers la boucherie.

- Des contrôles répétés sont nécessaires. Lorsque le cheptel est trop infecté, il est préférable de prévoir son élimination totale.

- Réinfection possible des cheptels par l'intermédiaire des femelles nées de mères infectées : il est indispensable de soustraire ces jeunes femelles bovines à l'élevage et de les destiner à la boucherie (veau de boucherie).
- Rôle d'autres espèces dans le maintien de l'infection: dans un élevage infecté, contrôler toutes les espèces réceptives (par exemple, dans une exploitation bovine, les chiens et les petits ruminants) et les éliminer s'ils sont reconnus brucelliques.
- Rôle de la transmission vénérienne : utiliser l'insémination artificielle.
- Limiter la transmission grâce à l'isolement strict des animaux infectés (tout particulièrement en période de mise-bas ou lorsqu'ils présentent les signes prémonitoires d'un avortement) dans un local facile à désinfecter et la mise en place de mesures de désinfection adaptées (destruction des avortons, placentas et autres matières virulentes, désinfection des locaux et matériels souillés, traitement des fumiers...). Les pâturages contaminés doivent être, en outre, considérés dangereux pendant au moins deux mois.
- L'application stricte de l'ensemble de ces mesures doit être maintenue pendant la durée nécessaire à l'assainissement. Un cheptel peut être considéré assaini lorsque tous les animaux (de 12 mois ou plus) ont présenté des résultats favorables à au moins deux contrôles sérologiques espacés de 3 à 6 mois. Il peut être cependant plus judicieux, dans un cheptel où plus de 10 % des bovins sont infectés, ou dans une zone en fin d'éradication, de prévoir l'élimination rapide de la totalité du cheptel.

- Mesures défensives

- N'introduire que des bovins en provenance de cheptels présentant toutes garanties sanitaires, avec quarantaine et contrôle individuel (examen clinique et contrôle sérologique), en évitant tout contact avec des animaux de statut sanitaire inconnu durant leur transfert (l'idéal étant un transfert immédiat avec transport direct sans rupture de charge). En situation sanitaire très favorable, il peut être néanmoins envisageable de supprimer le contrôle sérologique individuel des animaux introduits. Noter qu'un délai prolongé entre le départ d'un bovin d'une exploitation considérée comme indemne et l'introduction dans le cheptel d'accueil constitue un facteur de risque à ne pas sous-estimer.
- Maintenir le cheptel a l'abri de contaminations de voisinage (pas de contact avec les animaux d'autres troupeaux, pâturages et points d'eau exclusifs, matériel exclusif, pas de divagation des chiens, pas de contact avec d'autres espèces sensibles).
- Hygiène de la reproduction : contrôle de la monte publique, de l'insémination artificielle.
- Désinfections périodiques des locaux.
- Isolement strict des parturientes et destruction systématique des placentas.

- Contrôle régulier des cheptels afin de dépister précocement les premiers cas de brucellose.

IV.1.10.2. Prophylaxie médicale

L'immunité obtenue est toujours relative. En effet, la protection conférée, variable d'un sujet à l'autre, dépend aussi de la sévérité de la contamination naturelle. Chez l'animal vacciné et contaminé, l'agent microbien peut se multiplier dans l'organisme, parfois occasionner une brucellose clinique (avortement) et, même en l'absence de signes cliniques, persister chez l'animal en faisant de lui un porteur de germe. Cependant, la vaccination peut compléter efficacement la prophylaxie sanitaire (prophylaxie médico-sanitaire) en augmentant la résistance des animaux et en limitant le risque d'avortement. Elle ne se conçoit que lorsqu'il est possible de distinguer bovins infectés et vaccinés, ce qui est réalisable avec certaines préparations vaccinales en limitant la vaccination aux jeunes (entre 4 et 6 mois) avant la puberté.).

IV.2. Brucellose ovine et caprine (Ovine and caprine brucellosis)

La brucellose ovine et caprine (ou mélitococcie) est une maladie infectieuse et contagieuse, transmissible à l'Homme et à de nombreuses espèces animales, due presque exclusivement à *B. melitensis* et affectant les organes de la reproduction (avortements chez la brebis ou la chèvre, orchite et épididymite chez les mâles). Il faut distinguer la brucellose ovine (brucellose *sensu stricto*) due à *B. melitensis* de l'infection causée par *Brucella ovis*, dénommée "épididymite contagieuse du bélier".

IV.2.1. Espèces affectées

- *B. melitensis* affecte naturellement les ovins et caprins, mais peut aussi affecter d'autres ruminants domestiques (bovins, buffles, zébus…) et sauvages (cervidés, chamois, bouquetins…), les suidés, les équidés, les carnivores, les rongeurs.

Les infections des ovins et caprins par d'autres *Brucella* (*B. abortus* par exemple) sont possibles mais leur retentissement clinique est souvent négligeable, avec des possibilités réduites de dissémination dans le troupeau.

- *B. melitensis est* très pathogène pour l'Homme : zoonose majeure.
- L'infection à *B. melitensis* est moins largement répartie dans le monde que celle de *B. abortus* chez les bovins. Elle suit en fait la répartition de l'élevage ovin, son importance relative étant maximale dans les pays circumméditerranéens (cette région représente d'ailleurs le berceau de la mélitococcie). Les pays d'élevage intensif du mouton comme l'Australie, la Nouvelle Zélande ou la République Sud-Africaine sont indemnes.

IV.2.2. Importance

- Importance hygiénique : *B. melitensis* possède un pouvoir pathogène élevé pour l'Homme et les formes cliniques les plus graves de brucellose, sont en majorité dues à cette espèce. Il y a danger important de transmission à l'homme non seulement par contact direct avec les animaux infectés mais aussi par l'intermédiaire du lait et des fromages frais non fermentés, surtout lorsqu'ils proviennent de chèvres infectées.

- Importance économique : liée aux pertes consécutives aux avortements et stérilités ainsi qu'aux conséquences sur la commercialisation des produits laitiers lorsque l'infection est identifiée.

IV.2.3. Etiologie et pathogénie

- La brucellose des petits ruminants est due essentiellement à ***B. melitensis*** dont il existe 3 biovars.

- Les caractéristiques antigéniques sont communes à *B. abortus*

- Particularités pathogéniques chez les petits-ruminants :

-Les étapes de l'infection des petits ruminants sont analogues à celle de la brucellose bovine.

-Les ovins ont tendance à se débarrasser spontanément des *Brucella* plus facilement et dans une proportion supérieure aux animaux de l'espèce bovine. Une proportion importante des brebis aurait ainsi tendance à l'auto-stérilisation dans un délai de 6 mois à 1 an, en période de repos sexuel. Néanmoins, la persistance de l'infection sur un certain nombre d'animaux assure la pérennité de la maladie dans le troupeau. L'avortement ne survient habituellement qu'une fois.

- Chez la chèvre, la pauvreté, voire l'absence des signes cliniques de brucellose contraste avec la distribution extensive de *B. melitensis* dans l'organisme.

- Contrairement à la brebis, chez laquelle la guérison spontanée peut survenir chez une certaine proportion des sujets, la chèvre demeure généralement infectée une grande partie de son existence. La réponse sérologique après infection apparaît en outre plus durable.

IV.2.4. Etude clinique

- Incubation : très variable. L'infection aiguë ne s'accompagne d'aucune atteinte générale et la fréquence des formes inapparentes est plus élevée chez les caprins que chez les ovins.

- Symptômes : Ils s'apparentent étroitement à ceux de la brucellose bovine.

- Atteinte génitale : avortement (habituellement à partir du 3ème mois de gestation), rétention placentaire (moins fréquente que chez les bovins), stérilité temporaire (fréquente, même en l'absence de rétention placentaire, elle peut toucher 10% des femelles dans un troupeau la première année d'infection). Chez les males, l'infection demeure généralement

inapparente (il est possible d'observer néanmoins des cas d'orchite, d'épididymite ou une baisse de fertilité).

- Autres localisations : mammite (elle peut affecter de nombreux sujets et, contrairement aux bovins, peut atteindre ici le stade clinique : formation de nodules inflammatoires ayant le volume d'une noix, lait grumeleux) ; arthrite et bursite rares.

IV.2.5. Epidémiologie

IV.2.5.1. Analytique

- **Sources de contagion** : elles sont représentées par les ovins et caprins malades ou infectes (surtout en période d'agnelage), et éventuellement d'autres espèces animales infectées (bovins, chiens, ruminants sauvages…). Le bélier ou le bouc peuvent jouer un rôle important dans la persistance et la dissémination de l'infection (fréquence des formes inapparentes, persistance du portage). La persistance du germe dans l'environnement contribue également à la recontamination des troupeaux.

- **Modes de transmission et voies de pénétration** : analogues à celles de la brucellose bovine.

IV.2.5.2. Synthétique

- Les échanges commerciaux, le prêt des béliers ou de boucs, et surtout la transhumance jouent un rôle important dans la contamination des cheptels indemnes. Les séjours des animaux dans des pâtures ou des bergeries contaminées sont également à incriminer.

- L'infection s'étend dans les troupeaux à deux périodes préférentielles : l'époque de la lutte (rôle des béliers et boucs) et la période des mises bas.

- Classiquement, en milieu initialement indemne, la maladie se caractérise par des avortements nombreux la première année (jusqu'à 50 à 90 % des femelles dans certains cas). Les avortements deviennent rares l'année suivante (primipares, femelles nouvellement introduites) et disparaissent ensuite. En réalité, l'infection persiste, expliquant la réapparition des avortements au bout de quelques années en raison de l'augmentation du nombre des animaux sensibles que constituent les générations de remplacement et donnant ainsi un aspect cyclique à la maladie.

- Dans les régions anciennement infectées (cas des régions méditerranéennes), la brucellose évolutive accompagnée d'avortements est remplacée peu à peu par une brucellose latente, sans symptomatologie perceptible ou révélée par des avortements isolés ou survenant par petites flambées cycliques.

IV.2.6. Diagnostic

IV.2.6.1. Clinique : suspecter systématiquement la brucellose en présence d'avortements, notamment lorsque plusieurs brebis avortent dans un cours laps de temps, ou d'atteinte des organes génitaux mâles. En réalité, comme dans la brucellose bovine, seul un recours au laboratoire permet un diagnostic de certitude de brucellose.

IV.2.6.2. Différentiel : avec les avortements d'origine nutritionnelle (toxémie de gestation...), avortements d'origine infectieuse (chlamydiose, salmonellose, fièvre Q, listériose, campylobactériose, mycoplasmose, leptospirose...), avortements d'origine parasitaire (toxoplasmose...). En présence d'une orchi-épididymite chez le bélier associée à des retours en chaleurs chez les brebis, rechercher plus particulièrement l'infection par *Brucella ovis* (épididymite contagieuse du bélier).

IV.2.6.3. Expérimental :

- Prélèvements et laboratoires : idem brucellose bovine. Noter cependant que le dépistage sérologique se pratique seulement à partir de prélèvements sanguins réalisés individuellement sur les ovins et caprins de 6 mois et plus.

- Méthodes

- Diagnostic bactériologique : idem brucellose bovine.

- **Diagnostic et dépistage sérologiques** : La période la plus favorable au dépistage sérologique se situe après l'agnelage, au moment où on obtient une élévation des titres en anticorps. Actuellement, l'épreuve retenue est l'EAT, qui semble détecter plus précocement les anticorps que la FC. Les résultats sont en outre assez superposables à la FC lors d'infection ancienne. Une proportion d'environ 5% d'erreurs par excès justifie néanmoins, surtout en milieu considéré habituellement indemne, une confirmation de l'EAT par la FC.

IV.2.7. Prophylaxie

IV.2.7.1. Prophylaxie sanitaire :

- Assainissement des troupeaux infectés :

Comme chez les bovins, l'assainissement passe par deux actions complémentaires, c'est-à-dire, isolement et élimination précoces de tous les ovins reconnus infectés associés à une destruction des bactéries éventuellement présentes dans l'environnement (désinfection des locaux d'élevage, non utilisation des pâturages pendant au moins 2 mois afin d'y espérer une destruction naturelle des bactéries, destruction des matières virulentes...).

Toutefois, compte-tenu en particulier de la taille parfois importante des troupeaux et des particularités de l'élevage ovin ou caprin, il faut souligner qu'un résultat définitif ne peut être espéré que si les conditions suivantes sont réunies :

- taux d'infection faible au moment du dépistage (c'est-à-dire infection récente),
- renouvellement fréquent des contrôles (tous les mois par exemple), avec élimination immédiate des positifs,
- cheptel à l'abri des contaminations exogènes (pas de transhumance, pas d'échange de béliers, etc.).

Mais, même dans ce cas, l'assainissement peut être un travail de longue haleine. Lorsque ces conditions ne sont pas réunies, notamment lorsque le taux d'infection est élevé au départ, la seule solution efficace consiste à envisager l'élimination totale du troupeau.

Les difficultés rencontrées pour assainir un troupeau peuvent justifier également, en milieu indemne, l'élimination de la totalité des animaux du troupeau.

- Protection des troupeaux indemnes : elle passe par le contrôle des introductions d'animaux (issus d'élevages indemnes), le contrôle de la transhumance (l'idéal étant de l'interdire aux troupeaux infectés) et le contrôle sérologique et/ou allergique régulier des cheptels.

IV.2.7.2. Prophylaxie médicale :

- La prophylaxie médicale se justifie dans les régions fortement infectées, car elle représente dans ces circonstances la seule méthode économiquement utilisable de lutte contre la brucellose. Elle peut aussi compléter efficacement la prophylaxie sanitaire lorsque la prévalence de l'infection des troupeaux s'avère trop importante, et surtout lorsque le brassage important des animaux par transhumance rend son application difficile.

Le vaccin le plus efficace et le plus largement utilisé dans le monde chez les petits ruminants est un vaccin vivant préparé à partir de la **souche REV 1 de *B. melitensis.***

IV.3. Brucellose canine

IV.3.1. Infection du chien par *Brucella abortus*, *melitensis* ou *suis*

Connue depuis longtemps, elle résulte d'une contamination des chiens (consommation de placenta ou d'avortons, de lait infecté...) entretenus dans ou a proximité d'élevages de bovins, petits ruminants ou suidés infectes par *B. abortus*, *B. melitensis* ou *B. suis*.

Il s'agit généralement d'une infection inapparente, exceptionnellement d'une maladie s'exprimant par des avortements, orchites ou épididymites, et habituellement sporadique.

Sa détection est souvent consécutive à des investigations épidémiologiques mises en œuvre après la découverte d'un foyer de brucellose chez des ruminants ou des porcins. Elle résulte d'un examen sérologique (EAT et FC), complété ou non par des essais de caractérisation de l'agent pathogène par PCR ou d'isolement.

Un chien peut intervenir dans la contamination (ou re-contamination) d'un cheptel selon deux modalités :

-soit en tant que **vecteur mécanique** (transport de placenta ou d'avorton, parfois sur plusieurs kilomètres, d'une exploitation à l'autre),

-soit, un fois infecté, en tant que **réservoir secondaire et vecteur biologique**, en excrétant l'agent pathogène par les urines et les fèces, éventuellement par les écoulements vaginaux en cas d'avortement et pendant les chaleurs. En fait, bien que le chien conserve très longtemps l'infection au sein de son système réticulo-endothélial (nœuds lymphatiques), il n'excrète que rarement le germe et représente un risque faible pour les troupeaux assainis.

Un chien brucellique constitue en outre un danger pour les personnes exposées à son contact (zoonose). Le risque, même faible, doit nécessairement être pris en considération, et justifie l'isolement et la séquestration de l'animal. Son traitement peut être envisagé (cf. brucellose canine due à *B. canis*), cependant la guérison totale (élimination de la bactérie) n'est pas assurée.

IV.3.2. Infection du chien par *Brucella canis*

IV.3.2.1. Définition

Maladie infectieuse et contagieuse du chien, transmissible à l'Homme, due à *B. canis*. Elle est responsable d'avortements contagieux et de stérilité chez les femelles, d'orchite ou d'épididymite chez les mâles.

IV.3.2.2. Espèces affectées

Bien que d'autres carnivores soient considérés comme sensibles (renard, loup, lynx...), elle affecte uniquement le chien, et parfois l'Homme (zoonose)

- **Importance économique** pour l'élevage canin liée aux avortements (avortements épizootiques et enzootiques) et stérilités qu'elle provoque dans les chenils infectés.
- **Importance hygiénique** mineure : seuls quelques cas (rares) de contagion humaine ont été décrits et la maladie est moins grave chez l'Homme que celle due aux espèces *abortus, melitensis* ou *suis* (biovars 1 et 3).
- La brucellose canine due à *B. canis* est classée comme danger sanitaire de 1ere catégorie.

IV.3.2.3. Etiologie et pathogénie

- *B. canis* est une espèce de *Brucella* spontanément en phase Rough, dont il n'existe qu'un seul biovar. Comme dans le cas de *B. ovis*, la présence d'antigènes de surface R rend impossible tout diagnostic sérologique grâce aux méthodes usuelles utilisant un antigène *B. abortus* en phase Smooth.

- Bactérie naturellement adaptée a l'espèce canine, où elle exerce un pouvoir pathogène important. L'infection des chiens par *B. canis* se singularise par une bactériémie de très longue durée, débutant 1 à 3 semaines après contamination et se prolongeant deux ans ou plus (1 à 4 ans). Cette bactériémie peut être intermittente, en particulier au stade chronique. La localisation génitale avec répercussion clinique est habituelle. *B. canis* se maintient longtemps dans les nœuds lymphatiques et chez les mâles dans l'épididyme et la prostate.

IV.3.2.4. Etude clinique et lésions

- Males et chiennes non gestantes

- Dans ce cas, les symptômes sont souvent discrets, passant inaperçus dans 30 à 50 % des cas.
- Ses principales manifestations cliniques (inconstantes) et lésions sont :
- symptômes généraux avec abattement plus ou moins prononcé en début d'évolution ;
- lymphadénites ;
- stérilités (mâles ou femelles) ;
- épididymites, orchites, atrophies testiculaires, hyperplasies prostatiques; chez les mâles apparemment normaux, l'examen du sperme révèle souvent des anomalies ;
- arthrites, discospondylites, abcès, infections oculaires (kératite, uvéite), splénomégalie, ont été signalés.

- Chiennes gestantes

- En plus des manifestations précédentes, le symptôme essentiel est l'avortement. Il survient dans 25 à 40% des cas préférentiellement entre le 45ème et le 55ème jour de gestation. Il peut se produire plusieurs fois consécutives chez le même animal. Il est fréquemment suivi de métrite et de stérilité (persistant pendant 6 mois ou plus).
- Des cas de résorptions embryonnaires, de réductions de portées sont aussi habituels.

IV.3.2.5. Epidémiologie

IV.3.2.5.1. Epidémiologie analytique

- Sources virulentes : les chiens infectés inapparents ou malades éliminent le germe à la faveur des avortements (pendant 1 à 6 semaines) ou à l'occasion des chaleurs dans les secrétions génitales pour les femelles et dans le sperme pour les mâles. Les mâles peuvent excréter le germe dans le sperme pendant de longues périodes après la fin de la bactériémie, même après négativation des épreuves sérologiques. L'urine est également un émonctoire important.

- Transmission : directe (cohabitation, voie vénérienne) ou indirecte (ingestion de placentas et autres produits contaminés...).

- Terrain : sensibilité particulière des chiens de race Beagle.

IV.3.2.5.2. Epidémiologie synthétique

- La maladie se déclare dans un chenil à la suite de l'introduction d'un chien infecte.
- La traduction clinique la plus importante est "l'avortement contagieux". Elle se maintient à l'état enzootique et s'incruste dans le chenil
- Son extension est facilitée par les échanges de reproducteurs.

IV.3.2.6. Diagnostic

IV.3.2.6.1. Diagnostic clinique : difficile, voire impossible. On suspectera une infection par *B. canis* en présence d'avortements contagieux dans un chenil.

IV.3.2.6.2. Diagnostic expérimental :

- **Isolement de *B. canis*** : réalisable à partir du sang (bactériémie importante et durable), des produits d'avortements et secrétions vaginales, ou des cadavres, dans les tissus infectes (nœuds lymphatiques...). L'hémoculture est le moyen de diagnostic le plus fiable.
- **Diagnostic sérologique :** nécessite l'emploi d'un antigène spécial préparé a partir de *B. canis* ou éventuellement une autre *Brucella* en phase R (*B. ovis* par exemple).
- Plusieurs méthodes sont réalisables : FC, agglutination sur lame ou en tube, épreuve de diffusion en gélose.
- Les réponses en anticorps sont détectées peu de temps après le début de la bactériémie mais des taux significatifs ne sont obtenus que 3 à 4 semaines plus tard. Les chiens restent généralement séropositifs plusieurs mois après la fin de la bactériémie, puis deviennent négatifs.

IV.3.2.7. Traitement

- possible mais souvent décevant (rémission avec rechutes, guérison clinique, mais non bactériologique). Les animaux qui répondent bien à l'antibiothérapie (suppression de la bactériémie et négativation sérologique) peuvent redevenir sensibles à une ré-infection par voie orale, alors que les chiens guérissant spontanément sont protégés contre une ré-infection. Des traitements associant tétracycline (30 mg/kg, 2 fois par jour *per os*) et streptomycine ou dihydrostreptomycine (20 mg/kg par jour IM) administrées pendant 4 à 5 semaines au moins ont donné des résultats intéressants.

IV.3.2.8. Prophylaxie

- **Prophylaxie médicale** : Il n'existe pas de vaccin contre l'infection à *B. canis*.
- **Prophylaxie sanitaire**
- La prophylaxie sanitaire est fondée sur le contrôle sérologique régulier des animaux dans les chenils, l'élimination des réagissant, l'isolement a la mise bas et la désinfection.

- Un chenil peut être considéré indemne lorsque trois épreuves sérologiques, effectuées à intervalles d'un mois sur tous les chiens, se sont révélées favorables.
- Tous les chiens nouvellement introduits doivent subir une quarantaine et deux contrôles sérologiques a un mois d'intervalle.

IV.4. Epididymite contagieuse du bélier

IV.4.1. Définition

Maladie infectieuse contagieuse des ovins due à *Brucella ovis*, elle se caractérise par l'évolution, chez le bélier, d'une inflammation chronique de l'épididyme aboutissant à une baisse importante de la fertilité.

IV.4.2. Espèces affectées: Uniquement les **ovins.**

- Importance exclusivement économique : l'infection par *B. ovis* s'exprime globalement dans un troupeau ovin par une baisse importante du taux de naissance d'autant plus marquée que le pourcentage de béliers atteints est élevé.
- Cette infection ne semble avoir aucune incidence hygiénique : bien que des réactions sérologiques positives aient été détectées chez l'Homme, aucune manifestation clinique avec isolement de l'agent infectieux n'a été jusqu'à ce jour signalée.

Elle n'est pas actuellement retenue comme danger sanitaire de 1ère ou 2ème catégorie.

IV.4.3. Etiologie et pathogénie

- *B. ovis* est une espèce bien individualisée au sein du genre *Brucella*, se présentant toujours sous forme R, donc sans les antigènes de surface caractéristiques des autres *Brucella* en phase S, en particulier *B. melitensis*. Il n'existe en outre qu'un seul biovar, quelle que soit l'origine géographique de la souche.
- Son pouvoir pathogène est naturellement adapté aux ovins. *B. ovis* a une affinité plus grande pour le tractus génital chez le mâle que chez la femelle. Les femelles s'auto-stérilisent rapidement (quelques mois après la contamination qui a lieu pendant la lutte).
- **Chez le bélier**, on note une période assez longue (6 à 18 semaines) entre l'exposition et le développement des lésions. Après une phase de multiplication loco-régionale d'une dizaine de jours, le stade de bactériémie permet la généralisation de l'infection (localisation splénique, ganglionnaire, rénale...). Il y a enfin localisation génitale (vésicules séminales, ampoules déférentielles, testicules, queue et plus rarement tête de l'épididyme). L'apparition des lésions est précédée d'une dégénérescence séminale et d'une baisse de la fécondité.
- **Chez la brebis**, *B. ovis* disparaît assez rapidement du site d'entrée. Il y a ensuite une bactériémie prolongée avant que les germes réapparaissent dans le tractus génital, vers le 3ème mois. La multiplication y reste néanmoins faible expliquant la rareté des avortements.

Les lésions de placentite peuvent néanmoins être responsables d'insuffisance pondérale des agneaux à la naissance. Après avortement ou parturition, une brebis infectée peut excréter *B. ovis* pendant une dizaine de jours, permettant éventuellement la transmission si elle entre en chaleur durant cette période. L'infection se conserve rarement d'une gestation à l'autre.

IV.4.4. Etude clinique et lésions

- Bélier

- Incubation : 6 à 18 semaines.

- Symptômes et lésions : ils résultent d'une inflammation souvent localisée a la queue de l'épididyme (inflammation unilatérale dans 70 % des cas) et la maladie évolue en deux phases : une phase d'inflammation aiguë, apparente dans 5 % des cas seulement et une phase d'inflammation chronique, souvent la seule perçue cliniquement.

- Phase d'inflammation aigue : elle s'exprime seulement dans la majorité des cas par une altération de la qualité du sperme avec baisse de la fertilité. Dans 5 % des cas apparaît une inflammation aiguë et un œdème du scrotum, de l'épididyme, éventuellement du testicule et des tuniques, entraînant une difficulté du déplacement et une douleur à la palpation. Ces manifestations génitales rétrocèdent le plus souvent en une semaine pour évoluer sur un mode chronique. Une atteinte transitoire de l'état général (hyperthermie, abattement, anorexie) peut être observée chez certains béliers.

- **Phase d'inflammation chronique :** le plus souvent primitive, ou secondaire à une phase aiguë, elle se traduit par une induration d'évolution très lente de la queue de l'épididyme, généralement unilatérale. Cette induration (circonscrite, nodulaire) s'étend lentement au corps et à la tête de l'épididyme, parfois au testicule (atrophie, fibrose, sclérose). Des adhérences sont éventuellement observées. D'abord discrètes, elles provoquent à la longue une déformation de l'épididyme, voire du testicule, sensible à la palpation. Elle s'accompagne d'une baisse progressive de la fertilité (altération de la qualité du sperme) allant jusqu'à la stérilité lors d'atteinte bilatérale.

- La guérison spontanée est exceptionnelle. Des complications infectieuses sont possibles (abcès, fistules).

- Brebis : l'infection demeure souvent inapparente. Parfois une cervicovaginite transitoire avec possibilité d'endométrite ou salpingite empêche la nidation ou provoque une résorption embryonnaire. Exceptionnellement avortements, mortinatalité ou naissance d'agneaux faibles sont signalés. Certaines brebis restent transitoirement stériles.

IV.4.5. Epidémiologie

IV.4.5.1. Epidémiologie analytique

- Sources d'infection

- La source principale est représentée par les béliers infectés, souvent porteurs inapparents, pouvant excréter *B. ovis* dans le sperme pendant 4 ans ou plus. Les matières virulentes sont représentées par le sperme et l'urine.

- Une source accessoire est constituée par les brebis contaminées chez lesquelles l'infection reste transitoire, ne se conservant pas habituellement d'une gestation à l'autre. Les matières virulentes sont représentées par les sécrétions vaginales, l'urine, parfois le lait, voire les produits d'avortement, lochies...

- Modes de transmission

- L'infection par *B. ovis* se transmet par voie vénérienne (transmission éventuellement passive lorsque plusieurs mâles s'accouplent avec la même brebis pendant le même cycle œstral. La contamination homosexuelle entre béliers est également décrite (expliquant éventuellement l'infection des jeunes béliers n'ayant pas encore sailli).

- L'eau, les aliments et les locaux souillés ont été également incriminés comme supports de transmission indirecte (hébergement par exemple dans une bergerie préalablement occupée par des béliers infectés).

- Voies de pénétration : il s'agit essentiellement de la voie vénérienne. La voie naso-pharyngée est possible (lorsque les béliers se flairent les organes génitaux) de même que la voie digestive.

IV.4.5.2. Epidémiologie synthétique

- Contamination des troupeaux indemnes : l'achat de reproducteurs infectés, le prêt des béliers, et la transhumance sont à l'origine de l'extension de l'infection aux troupeaux indemnes.

- Evolution : on constate une extension progressive avec élévation du nombre de béliers infectés, le taux d'infection des béliers pouvant atteindre ou dépasser 50% en 3 à 5 ans. Les conséquences sur la natalité commencent a se faire sentir lorsque 10% des béliers sont infectes.

IV.4.6. Diagnostic

IV.4.6.1. Diagnostic clinique

- Toute atteinte de l'épididyme (importance de la palpation pour la recherche des lésions chroniques) associée ou non à une baisse du taux de natalité doit entraîner une suspicion d'épididymite contagieuse du bélier.

- Il est nécessaire d'évoquer également, au titre du diagnostic différentiel des affections de l'appareil génital mâle, la possibilité d'une infection par *B. melitensis* (mélitococcie) ou par d'autres bactéries telles que *Actinobacillus seminis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Corynebacterium*, *Pasteurella*, *Staphylococcus*, etc.

IV.4.6.2. Diagnostic expérimental

- Diagnostic bactériologique : le sperme peut être examiné après coloration différentielle et mis en culture sur milieu sélectif pour *B. ovis* en atmosphère enrichie en CO2. *B. ovis* peut être également cultivé à partir des secrétions vaginales chez la femelle (après avortement ou naissance prématurée d'agneaux vivants). Des erreurs par défaut liées à une excrétion intermittente du germe sont cependant possibles.

- Diagnostic sérologique

.Ce diagnostic ne peut être réalisé par les épreuves habituellement utilisées dans le diagnostic de la brucellose et utilisant comme antigène des *Brucella* en phase lisse (EAT, FC, etc.).

- La fixation du complément pratiquée avec un antigène polysaccharidique soluble extrait de *B. ovis* est considérée comme une méthode spécifique et sensible C'est le test actuellement reconnu pour les échanges communautaires. D'autres techniques sont utilisables en particulier l'ELISA (qui serait peut être plus sensible et plus spécifique que la FC).

- Chez le bélier les anticorps sont détectés 3 à 6 semaines après l'infection, donc précocement. La réaction de FC est considérée positive pour un titre supérieur à 50 unités CEE; la réponse peut néanmoins devenir négative en fin d'évolution, malgré la présence de lésions importantes;

- Chez la brebis, la réaction sérologique est faible et fugace.

- Diagnostic allergique : un test allergique avec la brucelline permet de détecter l'infection par *B. ovis*.

IV.4.7. Prophylaxie

- La lutte contre l'infection par *B. ovis* repose sur la mise en œuvre de mesures pour combattre la maladie chez les béliers dans les conditions normales, les brebis sont incapables de maintenir l'infection dans un troupeau en l'absence de béliers infectés.

IV.4.7.1. Prophylaxie sanitaire

L'éradication de cette maladie par les seules mesures sanitaires est difficile. Elle repose sur le dépistage, l'assainissement des troupeaux infectés et la protection des cheptels indemnes.

- Dépistage : il est obtenu en associant examens cliniques (palpation de l'épididyme) et examens sérologiques par FC dans les troupeaux et dans les effectifs de béliers des haras.

- **Assainissement** : l'effectif contaminé devra subir plusieurs dépistages espacés de 4 à 6 semaines avec élimination des animaux positifs et isolement des béliers de remplacement. Les résultats sont aléatoires en zone très infectée ou en région de transhumance.
- **Protection des cheptels indemnes** : elle passe par le contrôle sérologique régulier des béliers et la réalisation d'une quarantaine avec contrôle sérologique des béliers achetés ou prêtés.

IV.4.7.2. Prophylaxie médicale

- La vaccination des béliers est une mesure communément réalisée dans de nombreux pays infectés, associée le plus souvent à des mesures sanitaires dans le cadre d'une prophylaxie médico-sanitaire.
- Selon le pays, sont (ou ont) été utilisés des vaccins à base de *B. ovis* inactivées ou, le vaccin REV1. Efficaces, ils peuvent permettre de réduire l'incidence de l'infection. Se pose néanmoins le problème des interférences (cas du REV1) avec le dépistage de la brucellose ovine.

IV.5. Vaccins à *B. abortus* et *B. melitensis*

IV.5.1. Vaccin à *B. abortus*

Le vaccin utilisé est un vaccin atténué préparé avec la souche atténuée de ***B. abortus*** **(biovar 1) B19** (Buck 19) en phase smooth isolée en 1923 (Buck) à partir du lait d'une vache.

Cette souche présente certains marqueurs permettant de la différencier d'une souche sauvage. Possédant une virulence résiduelle, elle peut occasionner des avortements chez des bovins adultes. Elle entraîne en outre une réponse sérologique durable chez l'adulte. Elle est en revanche inoffensive chez l'animal impubère et, pour autant que la vaccination ne soit pas réalisée après 6 mois et ne soit pas suivie de rappels, entraîne une réponse sérologique habituellement faible, les anticorps n'étant généralement plus décelables au bout de 6 mois à 1 an (1 à 3% des animaux peuvent être encore positifs à l'EAT à 30 mois). La réponse cellulaire (test à la brucelline) reste néanmoins décelable à l'âge adulte. Cette souche peut être administrée par voie SC ou par instillation oculaire entre 4 et 6 mois. Un contrôle sérologique positif à 30 mois doit être considéré comme une preuve d'infection.

Afin de s'affranchir des inconvénients du vaccin S19, le vaccin atténué **RB51** a été développé. Ce dernier est composé de la souche RB51, un dérivé **en phase R** et résistant à la rifampicine d'une souche virulente de *B. abortus* biovar 1. Le vaccin RB51 n'entraine pas de réponse sérologique anti-LPS et est moins virulent que le S19. La vaccination est réalisée en SC en général entre 4 et 12 mois mais peut être pratiquée chez l'adulte. Le vaccin RB51, est utilisé dans certains pays (Amérique du nord et du sud, Afrique sub-saharienne) pour la

vaccination de bovins mais également chez les bisons bien que l'efficacité soit plus modérée chez cette espèce. Non sans innocuité pour l'homme, ce vaccin a en effet été responsable de cas de brucelloses humaines soit consécutifs à auto-inoculation accidentelle soit suite à la consommation de lait cru de vache.

IV.5.2. Vaccin à *B. melitensis*

Le vaccin le plus efficace et le plus largement utilisé dans le monde chez les petits ruminants contre la brucellose ovine et caprine est un vaccin atténué préparé à partir de la **souche REV1 de *B. melitensis***. REV1 est une souche reverse (REV) d'un mutant streptomycine-dépendant de *B. melitensis* biovar 1 en phase S isolé par ELBERG. Elle possède divers caractères permettant sa différenciation aisée par rapport aux souches sauvages virulentes. Noter que cette souche conserve un **pouvoir pathogène résiduel** pour les adultes (risques d'avortement et d'excrétion dans le lait), et pour l'Homme.

Une seule administration (sans rappel) par voie SC ou conjonctivale à des jeunes femelles âgées de 3 à 6 mois assure leur protection (relative) durant plusieurs années. La réponse sérologique des jeunes femelles est faible et transitoire et n'empêche pas le dépistage sérologique de l'infection des adultes (pratiqué à partir de 12 mois chez les caprins et 18 mois chez les ovins). Le risque d'une réponse sérologique persistante est d'autant plus réduit par l'administration conjonctivale du vaccin. Dans ces conditions, la majorité des sujets vaccinés restent sérologiquement négatifs au-delà de 12 à 18 mois, et toute réponse positive est considérée comme une preuve d'infection. En revanche, l'utilisation de ce vaccin sur des adultes entraîne une réponse sérologique persistant plusieurs années.

IV.6. La brucellose humaine

Compte tenu de sa gravite médicale et de sa fréquence a l'échelle mondiale, la brucellose est une **zoonose majeure**. L'OMS estime ainsi le nombre de cas dans le monde a 500 000/an.

Les espèces zoonotiques de *Brucella* sont listées dans le tableau 10 ci-dessous. Sans minimiser le rôle des autres espèces de *Brucella*, il faut retenir la gravite chez l'Homme de l'infection par *B. melitensis* et par *B. suis* biovars 1-3 et 5.

Tableau 10 : Les espèces zoonotiques de *Brucella*

Espèce de *Brucella*	**Biotypes**	**Espèces animales sources**	**Pouvoir pathogène pour l'homme**
B. abortus	1-6, 9	bovins, renne, bison	Modéré
B. melitensis	1-3	chèvre, mouton	Elevé
B. suis	**1,3**	Porc	Elevé

	2 4 **5**	Porc, lièvre Caribou Rongeurs	Faible à nul Modéré Elevé
B. canis		Chien	Faible
B. neotomae		Micromammifères	Atteinte exceptionnelle (?) mais grave (≪ neurobrucellose ≫)
B. ceti, *B. pinnipedialis*		Mammifères marins	Modéré ??
B. inopinata BO1		Amphibiens ?	Modéré ??

De nombreuses espèces animales peuvent être infectées par les différentes espèces de *Brucella* zoonotiques : toutes peuvent être à l' origine d'une contamination humaine (figure 9).

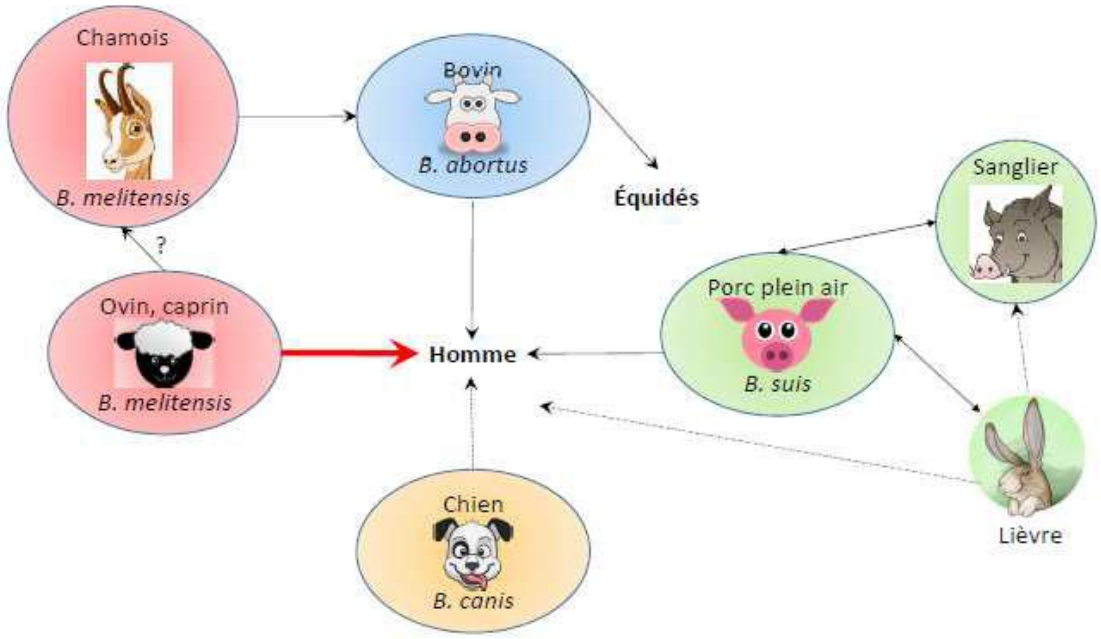


Figure 9. Schéma épidémiologique de la brucellose zoonose (hôtes préférentiels mais non exclusifs)

La contamination humaine s'opère selon diverses modalités :

- **Contact avec des animaux brucelliques** : cette modalité concerne les catégories socio-professionnelles de la filière animale (éleveurs de ruminants, vétérinaires, ouvriers d'abattoir).
- **Consommation de produits laitiers** : dans les pays d'enzootie, la contamination par consommation de fromages préparés a partir de lait de ruminants brucelliques…) a une fréquence particulière, aussi bien chez les citadins que chez les ruraux.

- **Autres modalités** : manipulation de fumier ou d'autres produits souilles ; ingestion de légumes provenant de sols traités avec du fumier de bergerie ; inhalation de poussières provenant de litières souillées.

- **Cas particuliers :** Contamination possible lors d'utilisation de la souche vaccinale REV1 (projection sur les lèvres ou sur la conjonctive, inoculation accidentelle).

IV.6.1. Etude clinique, diagnostique et thérapeutique

- Incubation : 8 jours à 3 semaines, correspondant à la multiplication de *Brucella* dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée.

- Formes classiques

Fréquentes lors d'infection par *B. melitensis.*

Tableau 11 : étude clinique, diagnostique et thérapeutique de la brucellose humaine

	Phase septicémique pure (forme aigue)	**Localisation viscérale** (f. subaigüe ou localisée)	**Forme chronique**
Physiopathologie	Dissémination hématogène des *Brucella* vers organes riches en tissus du SPM (rate, NL, foie…)	Granulomes consécutifs a la persistance des *Brucella* dans certains tissus3.	Persistance dans le SPM, avec multiplication et réaction allergique
Symptômes	Triade classique mais inconstante de ≪ **fièvre ondulante sudoro-algique** ≫ : - **Fièvre** : ondes successives de » 15 jours pendant 2-3 mois. - **Sueurs abondantes**,	Apres f. aigue méconnue ou mal traitée. Parfois cliniquement primitive : **Orchi-épididymite** unilatérale, douloureuse, non suppurée, guérison en » 10	Souvent plusieurs années après f. aigue mal traitée. Peut être cliniquement primitive.= apyrétique, **asthénique** (≪ patraquerie ≫

	nocturnes (odeur de « paille pourrie »). **- Douleurs mobiles**, mal localisées : myalgies, arthralgies. - Adénopathies (porte d'entrée)	jours **F. ostéo-articulaire** ; **F. nerveuse** ; endocardite, eczéma des vétérinaires », pneumonie, etc.	brucellique), troubles **ostéo-articulaires** ; cirrhose chronique ; méningo-radiculite, méningo-encéphalite.
Hémoculture, PCR	Positives	Résultats variables	Négatives
Sérologie	S.A.W., E.A.T. et ELISA+	S.A.W. souvent + ; RFC. toujours + (titre ≥20)	S.A.W. ± ou - ; RFC parfois + ; ELISA souvent +.
IDR à la mélinite	Faiblement + et plus tardive (si disponible)	+ (si elle est possible).	**Très +** (souvent le seul résultat +, si possible).
Traitement	Repos complet. Antibiotiques intracellulaires » **6 semaines.** Guérison bactériologique si TTT suffisamment précoce (mais 3-4% de rechutes).	Réagit encore bien a l'antibiothérapie prolongée : 45 jours ou jusqu'a 6 mois si localisations nerveuses	Symptomatique. Antibiothérapie sans effet. Désensibilisation à la mélinite (si disponible) et exérèse des foyers infectieux.

IDR = Intradermoréaction ; S.A.W. = Serodiagnostic de Wright ; SPM = système des phagocytes mononuclée

IV.6.2. Prophylaxie

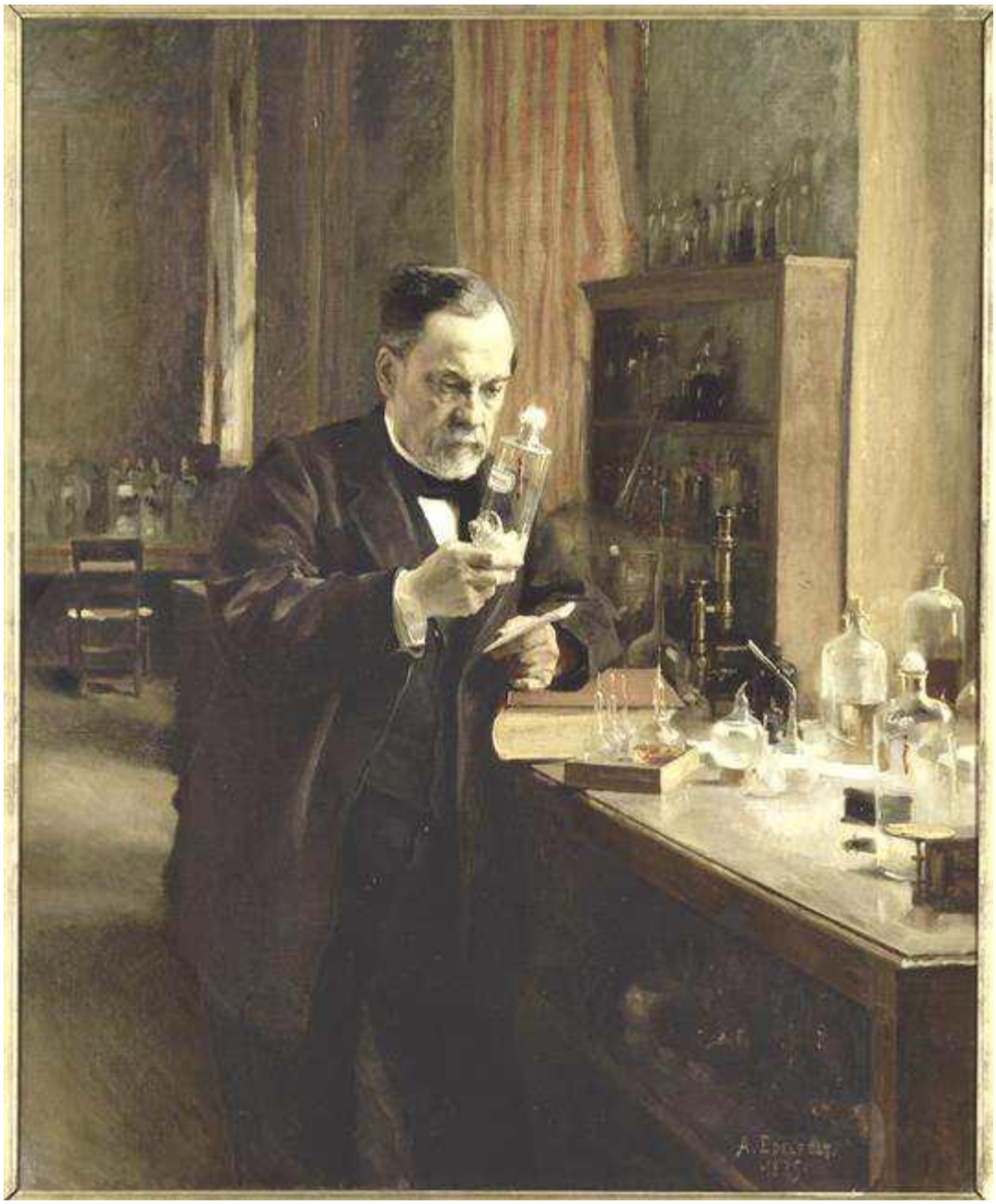
Précautions individuelles : toutes les personnes professionnellement exposées a des contacts avec des produits ou des animaux infectes (port de gants pour les délivrances…) ; hygiène de l'alimentation (pasteurisation des produits lactés…) ; surveillance des cheptels bovins, ovins

et caprins pour éviter la commercialisation de produits laitiers frais provenant d'exploitations infectées.

La brucellose est une maladie humaine à déclaration obligatoire et maladie professionnelle.

A noter que la brucellose humaine n'est pas une maladie directement abortive (pas de tropisme génital chez la femme) mais peut l'être indirectement en cas de septicémie.

V. LA Rage



V.1. Définition

La rage est une maladie infectieuse, virulente, inoculable en général par une **morsure**. Cette maladie commune à l'Homme et à la plupart des mammifères est due à un rhabdovirus neurotrope : le virus rabique. Sur le plan clinique, elle est caractérisée, après une longue période d'incubation, par une encéphalomyélite mortelle en règle générale, accompagnée, le plus souvent, de signes d'excitation, d'agressivité ou de paralysies. Sur le plan histologique, la

signature de l'infection rabique est constituée par la présence d'inclusions cytoplasmiques acidophiles dans certaines cellules nerveuses : les corps de Negri.

V.2. Synonymie

Le terme rage dérive du latin *rabere* : être fou.

Anglais : rabies

Allemand : tollwut

Espagnol : rabia, hidrofobia

Italien : rabbia, idrofobia

V.3. Historique

Maladie connue depuis la plus haute antiquité.

Première recherches méthodiques :

1879 : **Galtier**, professeur à l'Ecole vétérinaire de Lyon, transmet la maladie au lapin par injection de salive de chien enragé et immunise des moutons par injection intraveineuse de virus rabique.

1881 : **Pasteur**, Chamberland, Roux et Thuillier montrent la virulence du système nerveux et l'intérêt de l'inoculation intra-cérébrale ; ils effectuent des passages en série du virus par inoculation intra-cérébrale au lapin et obtiennent un virus « fixe » qui, après « atténuation » par dessiccation, sera utilisé pour la vaccination antirabique de l'Homme (méthode des moelles), pour la première fois le 6 juillet 1885, sur un garçon de 9 ans, Joseph Meister, mordu cruellement par un chien enragé.

Ultérieurement, nombreux travaux dans le domaine du diagnostic, du traitement, de l'épidémiologie, dans la connaissance de la structure du virus, de l'immunologie, de la pathogénie, etc.

V.4. Espèces affectées

Tous les mammifères, domestiques ou sauvages, et l'Homme sont réceptifs au virus rabique et peuvent être infectés dans les conditions naturelles (la réglementation française considère la rage comme un danger sanitaire de première catégorie chez toutes les espèces animales).

Exceptionnellement, des cas de rage naturelle ont été identifiés chez des oiseaux

V.5. Distribution géographique

La rage sévit de façon **enzootique**, avec une intensité variée sur tous les continents et dans la **plupart des pays**.

Rares sont les pays indemnes de manière régulière. Exemples : Grande-Bretagne, Suède, Japon, Taïwan…

V.6. Importance

L'importance de la rage est, avant tout, **médicale** : tous les cas de rage humaine sont d'origine animale. Et la rage, lorsqu'elle est cliniquement déclarée chez l'Homme, est **toujours mortelle**, après une évolution relativement courte d'un tableau clinique dramatique au cours duquel la conscience est conservée jusqu'à une phase avancée.

Le vétérinaire a un véritable rôle de protection de la Santé Publique à jouer, car il a la charge du diagnostic et de la majeure partie de la prophylaxie de cette zoonose majeure.

Chaque année, dans le monde, plus d'un million de personnes sont mordues par des animaux enragés ou suspects et subissent un « traitement » antirabique (vaccination après morsure) ; plusieurs milliers de personnes meurent de rage, en l'absence de « traitement » ou, parfois, malgré le « traitement ».

L'importance de la rage est, également, **économique** : dans certains pays, les pertes en animaux peuvent être élevées : on a rapporté que plusieurs dizaines de milliers de bovins meurent de rage chaque année en Amérique du Sud.

Enfin, malgré les vaccins antirabiques de plus en plus perfectionnés dont on dispose, la rage dans le monde e est encore très présente dans de nombreux pays sous forme d'une rage des animaux sauvages contre laquelle il est plus difficile de lutter.

V.7. Virologie

V.7.1. Morphologie, propriétés physiques et chimiques

Le virus rabique est un rhabdovirus.

V.7.2. Culture

Applications pratiques :

- Production de virus pour la préparation de vaccins à virus vivant ou inactivé ;
- Modification de souches de virus; (exemple souche ERA *cf. infra*)
- Titrage des anticorps (séroneutralisation) ;
- Etude de la structure du virus, de ses composants, de sa cinétique de multiplication..;
- Diagnostic de la rage.

V.7.3. Pouvoir pathogène

Au laboratoire, on utilise essentiellement la souris, beaucoup plus rarement le cobaye, le hamster, le rat... Les animaux à sang froid se montrent réfractaires, même après inoculation intra-cérébrale.

Le virus rabique possède un **neurotropisme marqué** ; on le trouve plus particulièrement dans certaines zones du système nerveux (corne d'Ammon).

Le pouvoir pathogène du virus rabique peut se mesurer par inoculation intra-cérébrale de dilutions croissantes de suspension virulente à des animaux, et détermination de la DL50 (Dose létale 50%). Ce titrage peut être utilisé pour contrôler le pouvoir immunogène des vaccins antirabiques (test NIH : *National Institutes of Health*, test de la pharmacopée européenne) dans l'attente de la validation d'une méthode *in vitro* (ELISA).

Pour connaître la réceptivité de différentes espèces animales à une souche donnée de virus rabique, on utilise, par contre, la voie intramusculaire.

La virulence du virus rabique est conditionnée par la présence d'arginine en position 333 sur la glycoprotéine G. L'étude du pouvoir pathogène montre l'existence de variations.

V.7.4. Pouvoir antigène et immunogène

- Antigènes et induction d'anticorps

Il faut noter **l'unicité antigénique** du virus rabique, ce qui signifie que toutes les souches de virus rabique possèdent la même spécificité antigénique. Par des techniques très fines, seulement (anticorps monoclonaux produits en culture cellulaire, carte génomique), on arrive à mettre en évidence des différences entres les souches de virus rabique. Ces différences permettent de reconnaître diverses souches (origine géographique en particulier, ou caractère sauvage).

On connaît deux antigènes majeurs du virus rabique :

- **La protéine** (P.M. 62 000) **de la nucléocapside** : cet antigène **interne** entraîne la formation d'anticorps révélables par les techniques de précipitation, de fixation du complément et d'immunofluorescence et, dans une faible mesure, d'anticorps neutralisants. La spécificité antigénique de cette protéine est **commune** à toutes les souches de virus de la rage et également à d'autres rhabdovirus que le virus de la rage. Les différentes espèces de rhabdovirus possédant ce même antigène interne ont été rassemblées pour former le **genre Lyssavirus** (ou **« groupe » rabique**) au sein des *Rhabdoviridae*.

- **La glycoprotéine** (P.M. 80 000) **d'enveloppe** entraîne la synthèse d'anticorps neutralisants. Tous les virus de la rage possèdent la même spécificité antigénique de cette glycoprotéine (réactions croisées complètes en séroneutralisation). En revanche, la spécificité de la glycoprotéine des autres espèces virales du genre Lyssavirus est différente, et la réaction de neutralisation permet de distinguer plusieurs sérotypes au sein du genre Lyssavirus.

- Immunité antirabique

- **Unicité immunogénique** du virus rabique, avec de petites différences entre les souches, pouvant entraîner un défaut de protection croisée chez la souris, partiel entre certaines espèces. L'immunité est à la fois humorale et cellulaire :

- **Immunité humorale** : l'élément immunogène majeur est la **glycoprotéine** d'enveloppe qui induit la synthèse d'anticorps neutralisants. Cette glycoprotéine peut être isolée, purifiée, et permet d'obtenir à elle seule, à titre expérimental, une bonne protection contre la rage. La nucléocapside peut également, dans certains cas, induire une réaction immunitaire protectrice. Applications pratiques : utilisation de sérum antirabique riche en anticorps neutralisants, dans la prophylaxie de la rage humaine (traitement post –exposition) ; estimation du degré d'immunité chez les individus vaccinés, par titrage de leurs anticorps neutralisants.

- **Immunité cellulaire** : elle est mesurable expérimentalement par des tests *in vivo* (hypersensibilité de type retardé) ou *in vitro* dont l'application pratique n'est pas apparue, à ce jour, supérieure à celle de la mesure des taux d'anticorps. Elle joue cependant certainement un rôle complémentaire de l'immunité humorale dans les mécanismes de protection et dans les phénomènes immunopathologiques.

- **Interféron** : le virus rabique vivant ou inactivé entraîne la production d'interféron ; par ailleurs, le virus rabique est sensible à l'action de l'interféron : il est possible de protéger des animaux contre le virus rabique par injection de substances inductrices d'interféron ou d'interféron homologue ; la protection conférée par la vaccination antirabique de l'Homme après contamination doit, en partie, reposer sur l'induction d'interféron.

V.8. Pathogénie

- Devenir du virus dans l'organisme

Pour infecter un organisme, le virus rabique a besoin d'une porte d'entrée, le plus souvent sous forme d'une morsure ou de toute autre lésion traumatique. Très exceptionnellement, la voie aérienne est utilisée par le virus. Le virus peut se multiplier à son point d'inoculation dans les cellules du muscle favorisant ainsi l'infection ultérieure des terminaisons nerveuses. Le neurone est la cellule de l'organisme la plus sensible au virus de la rage. Le virus va ainsi se multiplier principalement dans les neurones du cerveau.

L'infection rabique a une caractéristique très particulière, la diffusion du virus dans l'organisme ne se produit pas par la voie sanguine. C'est en empruntant **les voies nerveuses** que le virus va être transporté, dans un premier temps à partir du point d'inoculation périphérique vers le cerveau. Dans une seconde étape, le virus va se multiplier très activement dans le cerveau. Dans une troisième étape, le virus sera transporté du cerveau vers la périphérie, envahissant tout le système nerveux périphérique ainsi que certains organes. Dans cette étape de multiplication virale en périphérie, il faut noter l'infection du muscle cardiaque qui est souvent le siège de lésions de myocardite, ainsi que la présence de virus dans les terminaisons nerveuses, dans l'œil, la peau. Il faut signaler le cas des **glandes salivaires** où on

observe une réplication virale importante. La production de particules virales dans les glandes salivaires permettra à l'animal infecté de transmettre la rage par morsure. Suivant les espèces, on observe des variations importantes dans le degré d'envahissement des différentes structures du cerveau.

V.9. Expression clinique et issue de l'infection

Les singes cliniques sont variables suivant l'espèce animale. Globalement, les carnivores développent une rage dite « furieuse » ou agressive suivie d'une phase paralytique, alors que les herbivores et les rongeurs expriment d'emblée une rage paralytique. Au cours de l'évolution clinique de la maladie, lLes modifications comportementales sont très importantes au cours de la rage ; des phases d'hyperactivité et de prostration peuvent alterner, ponctuées de périodes épileptiques conduisant en quelques jours à une mort au cours d'une crise convulsive ou le plus souvent à la suite d'un coma.

L'atteinte du cerveau se caractérise parfois par des lésions minimes ou inapparentes, parfois par des lésions inflammatoires. La majorité des neurones infectés ne semblent pas être lysés par la multiplication virale. L'étude de ces neurones montre que le virus rabique provoque des modifications des fonctions nerveuses (métabolisme des neurotransmetteurs, activité électrique cérébrale). L'expérimentation suggère que le virus rabique serait capable d'altérer le fonctionnement cérébral et donc des fonctions « nobles » du cerveau sans nécessairement tuer les neurones.

L'altération des fonctions nerveuses permet de comprendre l'origine de l'expression clinique de la rage. Ainsi les comportements d'agressivité, d'hyperactivité, d'apathie peuvent être liés à des altérations du métabolisme des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de ces fonctions.

Dans la très grande majorité des cas, la rage se conclut par la mort après une période de maladie de quelques jours. De manière exceptionnelle, une rage cliniquement exprimée peut se conclure par une guérison avec des séquelles de paralysie ou même sans aucune séquelle.

La période d'incubation est variable et dépend de facteurs multiples. Il est aujourd'hui avéré que de façon tout à fait exceptionnelle, la rage peut se développer plusieurs années après la contamination à la suite d'une agression.

V.10. Signes cliniques

La symptomatologie de la rage est dominée par les faits suivants :

- **La longueur et l'incertitude de la durée d'incubation** de la maladie. Pour chaque espèce, des chiffres moyens peuvent être cités, mais on constate des variations considérables, notamment vers des durées atteignant parfois plusieurs années. L'incubation varie en fonction

de facteurs déterminants comme la quantité de virions ou d'importance relative (type de souche, âge des individus contaminés, lieu anatomique de la contamination... : en règle générale, l'incubation est un peu plus longue lorsque la plaie d'inoculation est éloignée de la tête).

- Le polymorphisme des signes cliniques.
- Le virus rabique, virus neurotrope, déclenche un ensemble de troubles parmi lesquels dominent des **troubles nerveux** (psychiques, moteurs et organo-végétatifs).
- Il est classique de distinguer une « **forme furieuse** » et une « **forme paralytique** ». Cette distinction artificielle n'est commode que dans un but didactique. En fait « entre ces deux extrêmes qui peuvent se retrouver chez les différentes espèces réceptives, il existe toutes les variantes et les combinaisons possibles ».
- Enfin, on peut retenir comme règle fondamentale le caractère **inexorablement mortel** de la maladie déclarée. Cependant, dans certains cas exceptionnels on peut observer des formes frustes, silencieuses ou avortées auxquelles peuvent survivre certains rongeurs européens ou africains *(Mastomys natalensis)* ou certains chiens d'Asie ou d'Afrique (Ethiopie). Cette guérison peut être accompagnée d'excrétion du virus dans la salive. Par ailleurs, chez les chiroptères, l'infection inapparente (ou le portage prolongé pré-symptomatique) a été maintes fois signalé.

V.10.1. Rage du chien

L'incubation dure en moyenne 1 à 2 mois. On a pu constater des incubations de plusieurs mois à plusieurs années.

On distingue classiquement une rage furieuse et une rage paralytique. Toutefois, cette distinction n'a qu'une valeur relative **;** les deux types de la rage se succèdent chez un même animal et la paralysie est la terminaison constante dans toutes les formes. Il n'est pas d'affection plus protéiforme que la rage ; toutes les descriptions d'ensemble, astreintes à ne rendre que la moyenne des manifestations observées, sont inévitablement imprécises.

Les symptômes les plus essentiels, les plus caractéristiques, seront associés différemment ou feront défaut dans certains cas, tandis que des accidents de divers ordres pourront simuler la rage classique.

Les signes cliniques sont observés sur une période très courte. Ils évoluent sur 5-6 jours en moyenne et conduisent inéluctablement à la mort (sauf cas très exceptionnels).

V.10.1.1. Rage furieuse

Les premiers signes de la rage consistent en de simples modifications dans les habitudes de l'animal.

« Le chien devient triste, sombre, inquiet, taciturne ; en proie à une agitation continuelle, il va et vient constamment ; de temps à autre, il se repose un instant et s'étend sur le sol, puis il se relève brusquement, comme frappé par une incitation vive, pour reprendre des mouvements interrompus. L'animal ne cherche nullement à mordre ; il est encore docile, mais il obéit moins vite, distrait par quelque préoccupation dominante. Ces modifications s'accentuent d'heure en heure ; le chien cesse d'aboyer, recherche la solitude, se cache sous les meubles, s'enfouit sous la paille de sa niche. A de courtes périodes de calme ou de somnolence, succèdent des phases d'excitation ; le bruit, les attouchements, les émotions de toute espèce provoquent des réactions exagérées. Selon son caractère habituel, le chien répond aux appels et aux caresses par de vives démonstrations d'affection ou, au contraire, par des grognements et des révoltes.

Dès ce moment, la rage peut être soupçonnée et, dès ce moment aussi, les animaux sont dangereux par les caresses mêmes qu'ils prodiguent : le lèchement des mains et du visage peut être une cause d'inoculation. Parfois, le chien, irrité par des personnes étrangères, par des enfants, ou surpris par un attouchement imprévu, répond par une morsure aux provocations.

Pendant toute cette période du début, on n'observe aucune altération fonctionnelle grave ; l'appétit est conservé ou même exagéré. Un peu plus tard, l'agitation se traduit par des signes évidents. L'animal enfermé dans une cage est toujours en mouvement ; il gratte le sol, retourne la paille et l'accumule en un tas qu'il éparpille bientôt après ; laissé dans un appartement, il se promène en tous sens, déchire les tapis et la literie. A certains moments, le chien semble voir des hallucinations ; il tombe en arrêt devant un corps imaginaire, happe dans l'espace ou se précipite, menaçant comme s'il poursuivait un ennemi. On observe encore à ce moment des rémittences pendant lesquelles le malade reste soumis et caressant, toutefois son attention ne peut être longtemps retenue et, subitement, il échappe à la domination du maître pour céder à de nouvelles visions.

La voix, modifiée dans son timbre, devient cassée, enrouée ; au lieu du jappement habituel, court et répété, on perçoit un hurlement prolongé, terminé par une note aiguë, analogue à la voix que donne le chien courant fatigué. Ce symptôme peut cependant manquer.

A cette période apparaissent les troubles de la sensibilité générale, des frissons, des démangeaisons. Dans quelques cas, il existe du prurit au point d'inoculation ; le chien lèche la cicatrice, puis il mord et arrache les tissus. L'analgésie est complète en d'autres régions ; les piqûres, les brûlures, le pincement de la peau sont à peine perçus ; des animaux s'arrachent les muscles par lambeaux, mordant leurs chairs sans manifester d'autre impression que la sensation de bien-être qui résulte de la satisfaction du prurit. Le sens génital est excité ; le

mâle entre en érection, et simule les mouvements du coït ou lèche à chaque instant ses parties génitales. Les aliments sont encore acceptés s'ils peuvent être déglutis sans mastication préalable ; ils sont rejetés après un court séjour dans la bouche si la mastication est nécessaire. La déglutition devient de plus en plus pénible ; le chien semble avoir un os dans la gorge, mais il n'est nullement hydrophobe et il ne cessera de boire que lorsque les liquides ne pourront plus franchir le pharynx. L'animal devient réellement furieux ; laissé libre, il déchire les objets et déglutit les corps les plus divers : de l'herbe, de la paille, des chiffons, des cailloux... Il fuit l'habitation de son maître, trottant à une allure rapide, la queue basse, l'œil hagard, indifférent à ce qui l'entoure. Il se jette sur les chiens et sur les personnes, sans les rechercher cependant et sans s'acharner sur ses victimes. Les chiens mordus sont presque toujours venus d'eux mêmes flairer l'animal enragé ; de même, les personnes ont attiré son attention par quelque mouvement.

Le chien enragé revient chez son maître après un ou deux jours, harassé, couvert de poussière et de sang, ou bien il poursuit sa route, pour tomber épuisé et mourant, après avoir parcouru jusqu'à cent kilomètres. Si l'animal est resté enfermé, les accès de fureur se montrent par intermittence ; ils sont provoqués par les coups, les menaces, les bruits, l'approche des personnes ou des animaux. Les hurlements, rares en certains cas, sont, en d'autres, répétés à chaque instant et ils persistent, de plus en plus affaiblis et voilés, jusque dans l'agonie. Laissé dans le calme, le malade s'agite, flaire les objets qui l'entourent, hurle de temps à autre, puis tombe dans une torpeur de plus en plus profonde. S'il est excité, il se précipite sur les objets qu'on lui présente et sur les barreaux de sa cage qu'il mord avec fureur.

Dans une dernière période, l'animal peut à peine se tenir debout ; il chancelle au moindre mouvement ; les flancs sont levrettés à l'excès ; les yeux, ternes et enfoncés dans l'orbite, donnent à la physionomie une expression de douleur et d'angoisse. La voix est voilée ; mais le hurlement ébauché conserve sa forme particulière. A la parésie générale succède une paralysie qui débute par le train postérieur ou par les mâchoires, pour envahir rapidement les autres régions ; la station n'est plus possible ; l'animal reste étendu sur le côté ; s'il est excité violemment, il soulève encore la tête et les membres antérieurs pour retomber aussitôt. La respiration est pénible, courte et précipitée ; il se produit des contractions de certains groupes musculaires, des mouvements choréiques des membres et du tronc, de la tétanisation, et la mort survient dans une prostration complète.

V.10.1.2. Rage paralytique

« On peut grouper sous ce titre toutes les formes dans lesquelles la paralysie survient d'emblée ou dès les premières périodes.

Dans le premier cas, les symptômes du début diffèrent de ceux de la rage furieuse en ce que les troubles sensoriels sont peu marqués ou font défaut. Il existe seulement de la tristesse, de l'inquiétude, une tendance à flairer et à lécher les objets. Les paralysies débutent par les régions les plus diverses ; on observe de la paraplégie, de l'hémiplégie ou encore des monoplégies limitées à un membre et plus souvent aux masséters. C'est à cette localisation dernière qu'est appliquée la qualification de « rage mue » ou « muette ».

Chacune de ces localisations donne au malade une physionomie particulière. Dans la « rage mue », la mâchoire inférieure est pendante, la langue sort de la bouche, une bave abondante s'écoule. Ces signes et l'expression égarée du regard donnent à l'animal un aspect tout spécial. La préhension des aliments est impossible ; la muqueuse buccale desséchée se couvre de poussière et revêt une teinte sombre. L'animal reste calme, il ne répond pas aux provocations ; il semble qu'il ait conscience de son impuissance « il ne peut pas et ne veut pas mordre", écrit Henri Bouley. "Impuissance physique de mordre et involonté de le faire, voilà les deux caractères qui différencient l'une de l'autre les deux formes de la rage canine ».

Alors même que l'impotence fonctionnelle est localisée ailleurs qu'aux mâchoires, la tendance à mordre est peu marquée ; après des menaces ou des coups, l'animal consent bien à saisir l'objet présenté ; mais toujours avec une certaine prudence et rarement avec cette violence qui est observée dans l'autre forme de la rage. Si la rage mue succède à une phase primitive de rage furieuse, la tendance à mordre pourra persister au contraire jusqu'à ce que la paralysie soit complète. L'évolution est rapide. La paralysie s'étend à tous les nerfs d'origine bulbaire, la mort arrive après deux ou trois jours, le plus souvent.

V.10.2. Rage du chat

« L'évolution est analogue à celle de la rage du chien, mais les symptômes sont peu évidents, en raison des habitudes solitaires de l'animal. Dès les premières périodes, le chat se cache en quelque endroit obscur, sous un meuble, dans une cave ; souvent, il ne sort pas de sa retraite et il meurt sans que la maladie ait pu être soupçonnée. Dans ces conditions cependant, les animaux sont dangereux déjà ; ils infligent volontiers des morsures, si on cherche à les tirer de leur retraite ; les personnes qui ignorent leur présence sont menacées d'une attaque si elles touchent le malade ou si elles passent à sa portée.

En d'autres cas, l'animal peut être observé et des symptômes assez nets sont constatés. Le chat est triste, inquiet, agité ; il sommeille pendant quelques instants, puis se relève brusquement, le regard fulgurant ; il flaire les objets et fait entendre des miaulements plaintifs. Le goût est perverti et l'appétit disparaît. La déglutition devient difficile ; la voix est faible, voilée ; le chat est irritable ; il répond par des morsures aux caresses ou aux tentatives

d'exploration. Il est rare qu'il poursuive et attaque les personnes ou les animaux, mais il se précipite avec fureur s'il se croit menacé. Réfugié sous un meuble, dans un fossé, blotti derrière une haie, le chat se jette sur les individus qui passent à proximité. Il s'attache par ses griffes à la victime et il mord avec une violence extrême, indifférent aux menaces et aux coups, restant parfois suspendu par les dents implantées profondément.

Dans une dernière période, la paralysie s'établit ; le train postérieur vacille ; la déglutition est impossible ; une bave abondante s'écoule de la bouche. La mort arrive trois à six jours après la constatation des premiers symptômes.

La « rage mue » est exceptionnelle. Elle est exprimée, comme chez le chien, par l'écartement de la mâchoire inférieure et par l'impossibilité de la déglutition. Des signes de paralysie générale sont bientôt constatés et la mort survient après 2 à 4 jours en moyenne ».

V.10.3. Rage des ruminants

L'incubation est généralement un peu plus longue que chez les carnivores, souvent de 1 à 3 mois, parfois davantage.

« La rage se traduit chez le bœuf, le mouton et la chèvre par des signes analogues à ceux qui sont observés chez les espèces précédentes, et l'on retrouve chez eux les deux formes, furieuse et paralytique, observées chez le chien »

Une description de la rage bovine naturelle a été donnée par Harnetiaux en 1972 :

« La rage est une maladie protéiforme qui montre ses différents visages.

Le bovin apparaît l'air anxieux, inquiet, la tête légèrement relevée par rapport à celle des autres. Au parc, il est en excitation perpétuelle et manifeste un éréthisme sexuel constant.

Tout au début de la maladie, la défécation est normale, mais assez tôt, le bovin émet des crottins qui font place à une sérieuse constipation.

L'inappétence est totale : c'est, à l'étable, ce qui surprend d'abord le propriétaire, et presque aussitôt le flanc se relève, l'animal se levrette.

Un tout premier symptôme est le bâillement, le bovin se met à ouvrir la gueule, à bailler, à s'écarter les mâchoires, remuant l'inférieure comme s'il voulait dégager un corps étranger se trouvant dans son arrière-bouche. Ceci est dû à la paralysie du pharynx, ce qui entraîne de la dysphagie, d'où l'écoulement de la salive.

Cette salivation au début faible devient de plus en plus abondante, la salive hyaline devient épaisse et mousseuse.

En même temps, des beuglements rauques se font entendre, de jour comme de nuit, ayant une tonalité différente des beuglements normaux, rappelant l'âne qui brait. La vache beugle comme si elle était en chaleur, une excitation la fait beugler, un coup de bâton, l'apparition

d'un chien (ce n'est pas toujours exact), beuglement répétés en séries. Et lors de ces beuglements, l'attitude est particulière ; prenant davantage appui sur ses antérieurs, étendant son encolure horizontalement mais relevant la tête, l'animal fait entendre sa voix. Et souvent avec ce tollé apparaissent des efforts expulsifs violents, sans évacuation fécale, la constipation étant opiniâtre, l'animal manifestant simultanément des beuglements et du ténesme rectal, il pousse en beuglant, ce qui fait que sa queue est toujours légèrement relevée.

On s'aperçoit que le malade, en terminant son beuglement, montre des accès de paralysies flasques, paralysie du train antérieur, il fléchit les antérieurs (les boulets, les genoux), tombe sur les genoux, le sternum, et à ce moment, l'encolure et la tête rasent le sol, puis l'animal se laisse aller en décubitus latéral. Le relever devient de plus en plus difficile pour devenir impossible quelque temps avant la mort.

La mort survient en général en 4 à 5 jours. Parfois, elle arrive plus tard, vers le 5ème ou 6ème jour ; un animal a survécu 11 jours ».

Signes cliniques constants :

Ceux-ci peuvent être ou non, réunis. Dans l'ordre de leur intensité, il s'agit :

- De meuglements sinistres et continus, de tonalité rauque et simulant le braiment de l'âne ;
- De dysphagie, traduisant une parésie du masséter ; le veau ne peut téter, le sujet adulte « fume la pipe » (selon l'expression réservée en principe au cheval), conserve entre les mâchoires des bouchons de paille ou de fumier ;
- De constipation opiniâtre avec coliques, efforts de défécation et de miction, le tout simulant l'obstruction intestinale ;
- De « chaleurs » et excitation génésique même chez les femelles pleines de sept mois et même chez une jeune bête de trois mois et demi. Ces signes ont fait parfois penser à un prodrome d'avortement ;
- D'inrumination, d'anorexie et de météorisation.

- Signes inconstants « complémentaires »

Ils sont extrêmement variés et parfois opposés.

Dans l'ensemble, les animaux sont calmes et tristes. Cet état d'apathie est rompu et fait place à une instabilité et une excitation jointes au meuglement déjà décrit, excitation provoquée par la vue d'un chien (classique « signe du chien »), d'un chat, d'une feuille de papier qui vole...

Le regard est neutre, vide, effrayant dans sa fixité. Des sujets, en revanche, peuvent aussi montrer une continuelle anxiété, de l'agitation, de courtes crises frénétiques au cours desquelles la tête frappe le sol avec une telle furie que les cornes se brisent, des alternances de calme et d'excitation.

Ont également été notés :

- Une salivation abondante ou non, mais permanente,
- Des contractions des muscles, des lèvres et du nez,
- De la pollakiurie (augmentation du nombre de mictions),
- Une raideur de la queue évoquant le tétanos,
- Une paralysie de la langue qui pend hors de la bouche.

Tous ces signes peuvent se manifester isolément ou diversement associés.

En général, ils précèdent de peu la mort. Celle-ci est annoncée par des paralysies des membres antérieurs ou postérieurs : l'animal tombe, se relève, retombe jusqu'à ce que le relever devienne impossible, il présente de la polypnée, puis entre en agonie ».

Tableau 12 : Fréquence des symptômes observés chez des bovins atteints de rage expérimentale

Inappétence et anorexie, refus de boire	78 %	Constipation	21 %
Inrumination	78 %	Tremblements musculaires	21 %
Ptyalisme	78 %	Bâillements	21 %
Meuglements répétés	64 %	Grincements de dents	21 %
Nervosité	50 %	Paralysie	14 %
Amaigrissement	42 %	Pousser au mur	14 %
Parésie	42 %	Epreintes	14 %
Hyperthermie	35 %	Hypothermie - Plainte	7 %
Prurit	28 %	Excitation avec blessures	7 %

V.10.4. Rage du cheval

« La rage débute par de la tristesse, de l'inquiétude et de l'agitation. La sensibilité générale et les sensibilités spéciales sont exaltées ; les attouchements, la lumière, le bruit provoquent des défenses et des mouvements désordonnés. On observe de l'excitation génésique ; l'étalon hennit d'une voix rauque ; il a des érections fréquentes ; la jument se campe et prend les attitudes des bêtes nymphomanes. Des tremblements, des grincements de dents, des contractions spasmodiques des muscles abdominaux, des coliques, des claudications passagères peuvent être constatés. Il existe souvent du prurit au niveau de la morsure ; si l'animal peut atteindre la cicatrice avec ses dents, il la mord et cherche à arracher la peau de la région. L'appétit est capricieux et le goût perverti ; le malade laisse l'avoine ou les fourrages pour ingérer la litière et le fumier ; il lèche les murs et déglutit de la terre et des corps étrangers. La déglutition est gênée dès le début ; parfois ce symptôme précède d'un ou deux jours les autres manifestations ; plus tard les aliments, et surtout les boissons, ne peuvent plus

franchir le pharynx et sont rejetés par les naseaux. La gorge est douloureuse ; la salive s'échappe en filets par la commissure des lèvres.

Des accès de fureur sont provoqués par une excitation quelconque : les coups, les menaces, la vue d'une personne étrangère, l'impression brusque de la lumière, le bruit.

Ultérieurement, la faiblesse devient extrême ; la démarche est titubante ; des sueurs inondent le corps. Des paralysies apparaissent, localisées au niveau de la région inoculée ou étendues d'emblée à tout le train postérieur ; elles progressent très vite ; le cheval tombe pendant une crise, fait de vains efforts pour se relever et meurt par asphyxie.

V.11. Épidémiologie

La rage peut évoluer chez de nombreuses espèces animales.

V.11.1. Épidémiologie descriptive

Nous décrirons séparément la rage des animaux domestiques et celle des animaux sauvages.

- Rage « citadine » ou canine ou des rues

- Espèces animales

L'espèce animale le plus souvent atteinte est le **chien**, en particulier le chien errant ; plus rarement, le chat et les autres espèces domestiques. Dans les régions où le virus rabique est surtout transmis entre animaux domestiques, la rage peut être rare ou absente chez les animaux sauvages.

- Régions atteintes

La rage canine est la forme épidémiologique essentielle en **Afrique** et en **Asie**. On la rencontre également en Amérique du Sud et dans un très petit nombre de pays d'Europe (Turquie).

- Caractéristiques épidémiologiques

La rage canine sévit de façon enzootique. Au cours de l'année, on constate des variations saisonnières de l'incidence mensuelle de la maladie. Sur plusieurs années, l'incidence annuelle varie de manière irrégulière. La densité des cas de rage (nombre par unité de surface) est faible, en général ; la maladie est disséminée dans un pays et les cas peuvent apparaître à de grandes distances les uns des autres. Certains auteurs ont mis en évidence des vagues épizootiques tous les 5 à 7 ans liées à l'introduction de nouvelles souches en lien avec le rôle majeur de transports de chien sur de longues distance, le long de axes routiers.

Ce type épidémiologique est en régression dans les pays possédant un système sanitaire bien développé, alors qu'il y était très courant il y a cent ans. Il reste stationnaire ou connaît une recrudescence, dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie, en raison de l'abondance des chiens errants.

V.11.2. Épidémiologie analytique

V.11.2.1. Virulence

- Sources virulentes

- Animaux malades : Ils constituent la source essentielle du virus, pendant la phase clinique de la maladie ;
- Animaux excréteurs présymptomatiques : L'excrétion du virus est possible dans la salive avant les premiers signes cliniques de rage : Ils constituent une source très insidieuse, à l'origine de la conduite à tenir en présence d'un animal mordeur (cf. plus loin, virulence de la salive) ;
- Animaux porteurs chroniques guéris : Cette éventualité est tellement exceptionnelle qu'elle a une portée épidémiologique nulle ;
- Animaux porteurs sains paradoxaux : ont été signalés chez des vampires en Amérique.

- Matières virulentes

On peut distinguer, en fonction de leur importance épidémiologique, une virulence « interne », correspondant aux tissus qui renferment du virus restant dans l'organisme, et une virulence « externe », responsable de l'excrétion du virus.

- Virulence « interne »

On trouve du virus rabique dans le système nerveux central et périphérique : tout le névraxe est virulent, à des degrés variables.

Les zones d'élection sont : la corne d'Ammon, le cervelet, le bulbe, la moelle épinière, les ganglions des nerfs crâniens... La connaissance de ces zones d'élection conditionne la nature des prélèvements en vue du diagnostic expérimental de la rage.

Leur virulence dépend de la richesse en filets nerveux et de la capacité de multiplication du virus dans les cellules non nerveuses. En pratique, on peut trouver du virus dans tout l'organisme, mais certains organes sont plus virulents : glandes salivaires, surrénales, graisse brune interscapulaire (rongeurs)...

L'importance épidémiologique de cette virulence interne est très faible (« l'animal ne mord pas avec son cerveau »), mis à part des cas particuliers : transmission du virus *in utero*, risques liés à la manipulation de carcasses d'animaux abattus au cours de la phase clinique de la maladie, cannibalisme, greffe d'organe chez l'Homme (en 2004 aux Etats- Unis, trois personnes sont mortes de la rage après avoir reçu un organe – foie et reins- prélevé chez une personne décédée sans que la rage ait été soupçonnée ; en 2005, il en a été de même pour trois receveurs de greffe de cornée en Allemagne ; en 2013 aux Etats-Unis, une personne est morte

de rage 18 mois après avoir reçu la transplantation d'un rein). L'importance épidémiologique de la virulence externe est beaucoup plus grande.

- Virulence « externe »

Salive

La virulence de la salive est une notion capitale, qui conditionne toute l'épidémiologie de la rage.

Cette virulence est connue depuis longtemps et a été démontrée expérimentalement par Galtier ; le virus parvient aux glandes salivaires par les nerfs, s'y multiplie ainsi que dans certaines parties de la cavité buccale (épithélium lingual). Le titre du virus dans les glandes salivaires est d'autant plus élevé que l'animal a été infecté avec une faible dose de virus.

Chez l'animal enragé, la concentration du virus rabique dans la salive augmente au cours du temps ; l'excrétion du virus rabique dans la salive peut commencer avant les premiers signes cliniques de la maladie. La probabilité de trouver du virus rabique dans la salive d'un animal en fin d'incubation, ainsi que le titre du virus dans la salive augmentent au fur et à mesure que l'on se rapproche du moment de l'apparition des signes cliniques.

Des études ont permis de déterminer la probabilité de présence du virus rabique dans la salive des chiens, en fin d'incubation rabique.

Lait

Virulence très inconstante. Chez les mammifères terrestres, l'importance pratique de la virulence du lait est très faible, car la sécrétion lactée est rapidement tarie lorsque la rage se déclare.

- Autres substances

Urine, fèces, sueur, larmes : rôle minime ou nul dans la transmission de la rage.

- Le milieu extérieur

La salive d'un animal enragé souillant différents substrats reste-t-elle longtemps virulente ? Le virus rabique est un virus fragile, sensible à la lumière, la chaleur, l'oxygène de l'air... Par suite, les contaminations indirectes par objet souillé sont très rares, puisque le virus est rapidement inactivé dans le milieu extérieur.

En revanche, en milieu protéique, le virus résiste bien (cadavre d'un animal mort de rage) et la transmission peut se faire par consommation des organes du cadavre d'un animal mort de rage.

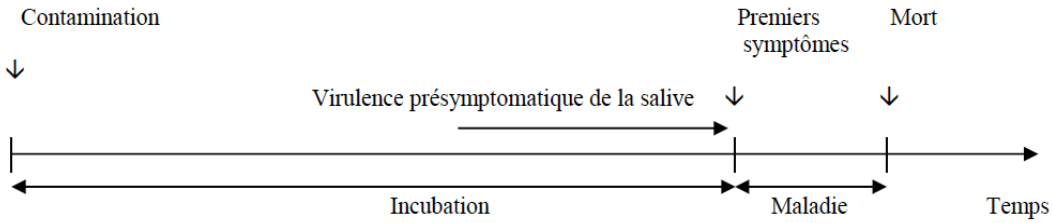


Figure 10 : représentation schématique de trois durées de l'évolution de la rage

La figure 10 représente les trois durées qu'il importe de bien connaître : l'incubation (longue), l'expression clinique (courte) et la période de virulence présymptomatique potentielle de la salive (jusqu'à 13 jours chez le chien) ; au cours de la maladie (cliniquement exprimée), la salive est en général virulente.

Un chien (ou un autre animal) peut transmettre, par morsure, le virus rabique qu'il excrète dans sa salive, de quelques heures à plusieurs jours avant de montrer les premiers signes de la rage**,** un animal apparemment en bonne santé (mais en incubation de rage) peut donc contaminer un autre animal, ou une personne, alors qu'il paraît tout à fait normal. Le seul moyen de savoir (*a posteriori*) si un animal mordeur peut être excréteur de virus rabique dans sa salive, au moment de la morsure, est donc de le mettre en observation et de vérifier s'il reste sain dans les jours suivants.

Compte tenu de la probabilité d'excrétion présymptomatique du virus rabique dans la salive, on peut estimer les risques de contamination, ou les chances de non contamination d'une personne, au cours des jours qui suivent la morsure par un animal, en fonction de l'apparition ou non de symptômes de rage. Plus le temps écoulé entre la morsure et l'apparition de symptômes chez l'animal mordeur est grand, plus faibles sont les risques pour la personne mordue d'avoir été contaminée par cet animal.

De même, plus le temps séparant la morsure, d'un examen clinique montrant le maintien en bonne santé de l'animal mordeur, est élevé, plus les chances de non contamination sont grandes (figure 11):

- ainsi, si 3 jours après la morsure, l'animal mordeur demeure normal (sans signe clinique de rage), la personne mordue a environ 80 p. cent de chances de ne pas avoir été contaminée ;
- après 5 jours, elle a 95 p. cent de chances (80 + 15),
- et après 8 jours, presque 100 p. cent.

La mise sous surveillance de l'animal mordeur et la vérification du maintien de son état de santé permettent donc de parvenir à des conclusions dont l'importance est fondamentale pour la décision que doit prendre le médecin, de commencer ou non le « traitement » antirabique.

Figure 11 : représentation schématique des chances de non contamination d'une personne mordue à J0 par un chien mis ultérieurement sous surveillance et qui reste normal (cliniquement sain) au cours de la surveillance

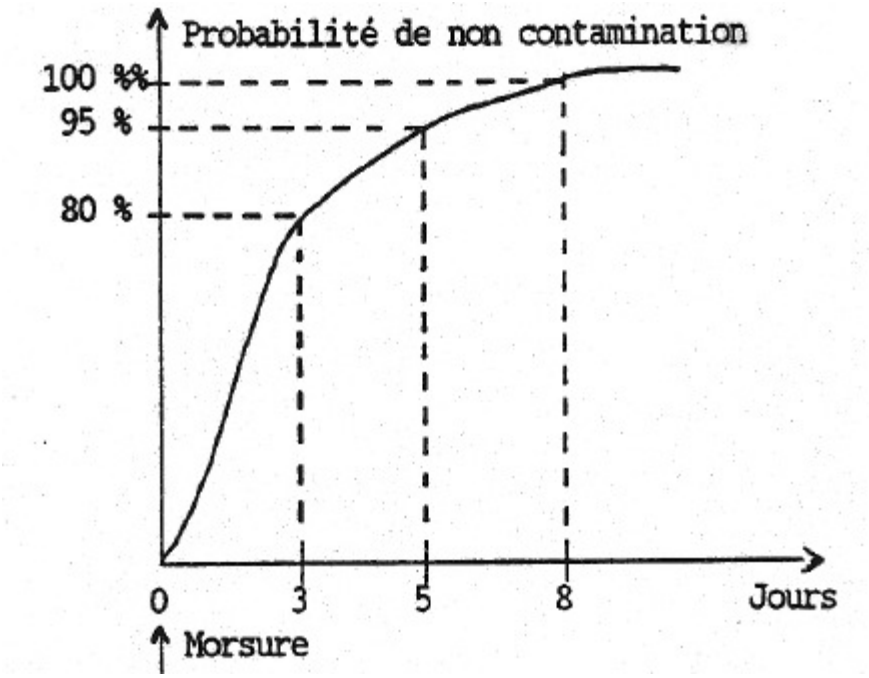


Figure 11 : représentation schématique des chances de non contamination d'une personne mordue à J0 par un chien mis ultérieurement sous surveillance et qui reste normal (cliniquement sain) au cours de la surveillance

V.11.2.2. La réceptivité

Nous avons déjà vu que tous les mammifères étaient réceptifs. Cependant, leur réceptivité au virus rabique varie en fonction de divers facteurs.

- Facteurs intrinsèques

- Espèce

La réceptivité varie avec les espèces animales mais également avec la souche de virus. Ainsi, le renard est plus sensible que le chien à une souche vulpine et moins sensible à une souche canine et inversement.

- Age

Les animaux jeunes sont plus sensibles : ainsi, le souriceau nouveau-né se révèle très sensible et cette sensibilité décroît avec l'âge jusqu'à 3 ou 4 mois ; de même, la souche Flury LEP est pathogène pour le chiot de moins de 3 mois, alors qu'elle ne l'est pas pour les chiens de plus de 3 mois.

- Individu

Au sein d'une espèce sensible (chien, lapin...), de rares individus peuvent résister à une inoculation virulente qui tue la très grande majorité des sujets de la même espèce.

- Facteurs extrinsèques

Différents facteurs d'agression semblent agir pour favoriser ou pour déclencher l'expression clinique des signes cliniques : ainsi, on constate un nombre plus important de cas de rage chez des souris inoculées et que l'on oblige à être en mouvement, par rapport à un lot de souris inoculées et laissées au repos. Chez l'Homme, on a constaté que certains cas à incubation longue (plus d'un an) se sont déclenchés après exposition à un facteur d'agression : bain froid, pluie glacée par exemple

V.11.2.3. Modalités de la contagion

- Morsure, griffade, léchage

La morsure est le **mode habituel** (selon l'expression de Charles Nicolle) de transmission de la rage. Toute morsure d'un animal enragé ne provoque pas, à coup sûr, une contamination rabique. L'« efficacité » de la morsure (ou le degré du risque de transmission du virus) est fonction :

- D'une **protection locale** : les vêtements chez l'Homme (une morsure à travers une veste ou un pantalon est moins rabigène qu'une morsure sur peau nue), les phanères chez les animaux (laine du mouton...) ;
- De la **région mordue** : les morsures faites en région fortement innervée (mains, organes génitaux) ou en région proche des centres nerveux (face, cou) sont plus dangereuses ;
- De **l'animal mordeur** : morsures graves infligées par certaines espèces de carnivores : le chat qui « tient » la morsure, le loup qui provoque des plaies anfractueuses profondes, souvent à la tête ; par ailleurs, la salive des carnivore contient de la hyaluronidase qui favorise la diffusion du virus.

- Contact avec la peau

En principe, la peau saine est une barrière infranchissable pour le virus rabique ; cependant, des microérosions, de simples excoriations suffisent pour assurer la pénétration du virus. L'appréciation de la réalité du risque est difficile pour les personnes dont les mains ont été en contact avec la salive d'un bovin enragé : elle est du **ressort exclusif du médecin**. Le risque de contamination par contact avec une peau portant de petites érosions doit conduire à prendre des précautions lors de l'examen d'un animal suspect de rage (examen à distance ; en cas de nécessité de manipulations, port de gants), ou de l'autopsie et de la réalisation des prélèvements.

- Contact avec une muqueuse

Le danger est plus important que lors d'un simple contact cutané car, bien que, en principe, les muqueuses saines ne laissent pas passer le virus, en fait, la moindre lésion peut servir de porte d'entrée et il est difficile d'apprécier avec justesse l'état d'une muqueuse ; pour cette raison, le léchage des muqueuses est considéré comme un risque élevé de transmission du virus rabique (cf. catégorisation des plaies de morsure par l'OMS pour mettre en œuvre le traitement post exposition).

- Blessure par objet souillé

Comme nous l'avons vu précédemment, en raison de la fragilité du virus rabique dans le milieu extérieur, ce type de contamination est rare ; il peut survenir cependant, notamment lorsque la salive a été déposée depuis peu de temps.

Exemples : contamination d'un paysan par blessure avec la fourche venant de servir à tuer un chien enragé ; contamination d'une personne par morsure ou griffade effectuée par un animal qui vient d'être lui-même roulé et mordu par un animal enragé...

- Inhalation

Cette modalité de contamination, reconnue depuis longtemps par Remlinger (transmission par l'haleine de loups enragés), a connu un regain d'intérêt après la mort de l'entomologiste G. Menzies ayant contracté la rage, en l'absence de toute morsure, au cours d'un séjour dans la grotte du Frio Cave (Texas) peuplée de millions de chauves-souris. Au laboratoire, différentes expériences [Atanasiu] ont permis de confirmer la réalité de la transmission par voie aérienne. De même, on a rapporté en 1973, la mort d'un vétérinaire américain qui s'était contaminé par voie aérienne, dans un laboratoire, après avoir broyé une suspension de cerveau virulent (souche C.V.S.) à l'aide d'un appareil entraînant la formation d'un aérosol. Quelques années plus tard, le même accident survenait chez un vétérinaire travaillant dans un aérosol de virus rabique (souche E.R.A.) destiné à préparer des vaccins antirabiques utilisables par voie orale.

- Ingestion

Ce mode de transmission du virus rabique peut être reproduit au laboratoire. Dans les conditions naturelles, il survient parfois chez l'animal (cannibalisme), et très rarement chez l'Homme, même en cas d'ingestion de viande d'animal enragé car la cuisson détruit facilement le virus.

- Transmission *in utero*

Elle a été constatée, dans les conditions naturelles, chez le chien, le lapin, le cobaye et la souris.

La transmission est d'autant plus fréquente que le temps qui sépare la mise-bas, des premiers symptômes, chez la femelle, est plus court ; l'incubation chez le jeune peut être très longue. Cette transmission survient cependant rarement dans les conditions naturelles

- Transmission par arthropodes

Il est vraisemblable que dans la nature les arthropodes hématophages piquant des animaux enragés ne jouent **aucun rôle** dans la transmission de la maladie.

En résumé, la clef de voûte de la transmission de la rage est représentée par la **morsure**. Cette notion fondamentale permet de comprendre, grâce à l'étude de l'épidémiologie synthétique, plusieurs phénomènes rencontrés au cours de l'étude de l'épidémiologie descriptive.

V.11.3. Épidémiologie synthétique

La rage est donc une maladie à transmission directe par morsure : tous les facteurs favorisant les rencontres entre animaux et les morsures contribueront à augmenter la fréquence de la maladie. C'est pourquoi, la biologie de l'espèce vectrice principale conditionne les aspects épidémiologiques de la maladie.

- Rage citadine

Elle est due, le plus souvent, dans beaucoup de pays, aux chiens « **errants** ». L'existence de tels animaux dans toutes les régions d'un pays lui confère un caractère très dispersé. Par ailleurs, les fugues des chiens enragés sont à l'origine de la contamination d'animaux à plusieurs dizaines de kilomètres du point d'origine du chien enragé.

Enfin, les chaleurs des femelles sont responsables de l'augmentation des rencontres entre mâles et femelles, de combats entre mâles et, par suite, des pics saisonniers de l'incidence de la rage.

- Rage des animaux sauvages (non aériens)

L'espèce animale vectrice essentielle de la rage dans un pays est, en général, celle qui est la plus sensible et la plus abondante.

La contamination des autres espèces : autres carnivores sauvages, herbivores sauvages, animaux domestiques, est « secondaire », accessoire, et pourrait être supprimée sans modifier l'évolution de la rage vulpine.

L'épidémiologie de la rage vulpine peut alors être schématisée (figure 12) par un cycle fondamental de circulation du virus au sein de l'espèce vulpine et par un « épiphénomène », d'importance nulle pour le maintien de l'enzootie vulpine (mais très grande pour la santé humaine car près de 95 p. cent des contaminations humaines sont assurées par le relais des animaux domestiques enragés), à savoir la contamination des autres espèces animales.

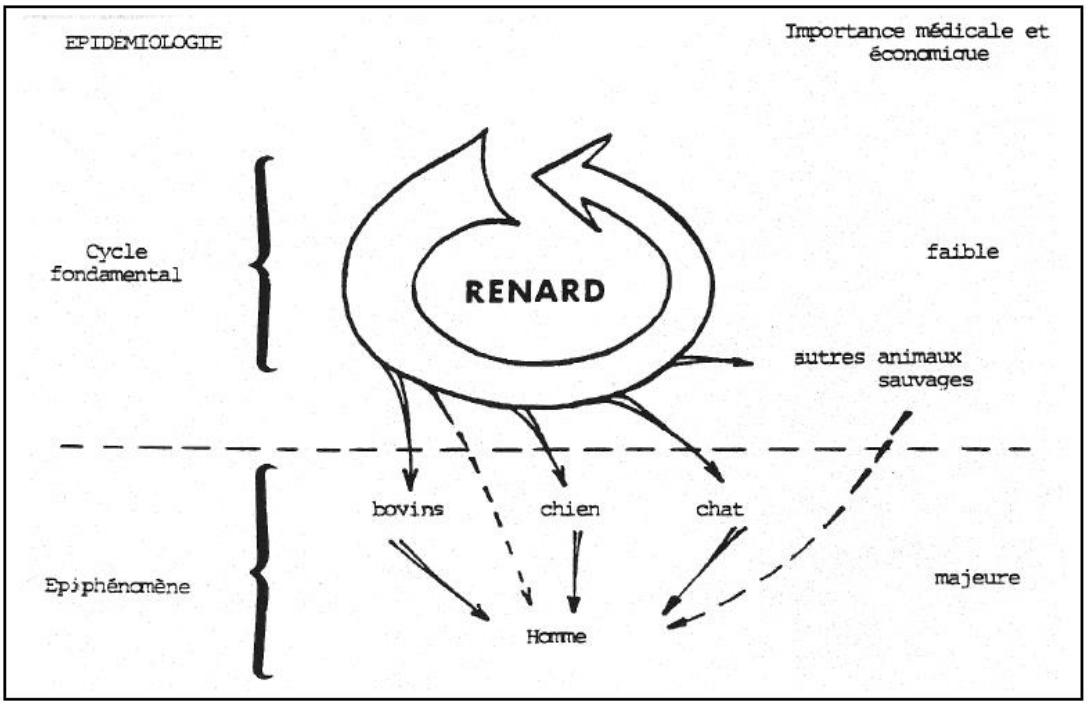


Figure 12 : représentation schématique du cycle épidémiologique de la rage vulpine

V.12. Diagnostic

Il est d'une importance capitale et entraîne une lourde responsabilité du vétérinaire, car de la conclusion dépend l'indication ou non du traitement des personnes contaminées : le vétérinaire doit donc parfaitement savoir ce qu'il doit faire et surtout... ce qu'il ne doit pas faire.

Les éléments cliniques et épidémiologiques du diagnostic sur le terrain peuvent conduire à une suspicion de rage qui devra être vérifiée par le laboratoire, en cas de mort de l'animal.

V.12.1. Diagnostic sur le terrain

- Éléments cliniques

Le diagnostic de la rage sur le terrain est très difficile, étant donné le polymorphisme clinique de la maladie.

Ces éléments doivent être étudiés à la lumière d'informations épidémiologiques recueillies avec soin, dans un contexte clinique plus large permettant d'aboutir à un diagnostic différentiel, au cours de l'observation de l'évolution de la maladie.

Chez l'animal, il n'existe pratiquement pas d'élément clinique critère de rage : « tout est rage et rien n'est rage ». Seule, l'évolution rapidement mortelle, avec paralysie progressive, possède une très grande valeur diagnostique : c'est pourquoi, il importe de suivre l'évolution de la maladie en entier et de ne pas sacrifier un animal suspect de rage (sauf dans une circonstance, à savoir lorsque son maintien en vie entraîne des risques incontrôlables de contamination de personnes). En effet, sacrifier un animal cliniquement suspect de rage

équivaut à supprimer le meilleur moyen diagnostique d'infirmer la suspicion (par constatation de la guérison ou de la survie de l'animal).

Cependant, la position des scientifiques vis-à-vis de la possibilité du sacrifice d'un animal suspect de rage a changé au cours du temps, du fait de l'amélioration de la fiabilité des techniques de diagnostic expérimental de la rage. Initialement proscrit, le sacrifice d'un animal suspect cliniquement de rage est maintenant accepté (voire recommandé par l'Institut Pasteur quand des personnes ont été mordues par un tel animal). Il faut, bien sûr, dans ce cas, soumettre l'encéphale de l'animal sacrifié au laboratoire d'analyses.

- Éléments épidémiologiques

Parmi ces éléments, il faut retenir le caractère sporadique de la maladie et la très grande rareté d'apparition simultanée de cas cliniques de rage (sauf exposition de plusieurs bovins à un même renard enragé, et encore, dans ce cas, les symptômes apparaissent, le plus souvent, à des dates différentes chez les animaux enragés).

Parmi les informations épidémiologiques à recueillir systématiquement, citons :

- L'animal vit-il en **région d'enzootie** rabique ?
- L'animal a-t-il séjourné en **région d'enzootie** rabique au cours des 12 derniers mois ?
- Les **conditions de vie** de l'animal lui permettent-elles d'avoir été en contact connu (bataille d'un chien avec un renard il y a un mois...) ou inconnu (chien de chasse, bovins au pré...) avec un animal enragé ?
- L'animal est-il **vacciné** contre la rage, comment, depuis quand et avec quelle preuve (certificat) ?

Les éléments d'ordre épidémiologique n'ont qu'une valeur relative (à cause des risques de dissimulation, d'oubli de la part du propriétaire, des échecs de vaccination...) et doivent être retenus surtout dans leurs aspects positifs de renforcement d'une suspicion clinique de rage.

V.12.2. Diagnostic différentiel par espèce animale

- Chien

- Rage furieuse

- Rage : Changement de comportement, agressivité, crises démentielles, fugues, modification de la voix, impossibilité de la déglutition, paralysies... Evolution mortelle en 3 à 5 jours.

- Maladie de Carré : Evolution plus lente avec phases de rémission, agressivité beaucoup plus faible, signes pulmonaires ou intestinaux préalables...

- Néosporose

- Maladie d'Aujeszky : Facile, en cas de prurit démentiel à la tête chez un chien qui, sans avoir séjourné en région d'enzootie de rage.

- **Tétanos** : Contractures, crises paroxystiques, pas d'agressivité.

- **Corps étranger dans l'estomac ou l'intestin** : On peut constater des accès de fureur, mais il existe, en plus, des troubles fonctionnels : vomissements, constipation opiniâtre, et l'évolution est différente.

- Rage paralytique

- **Maladie de Carré** en fin d'évolution : Evolution plus longue en général avec phases de rémission.

- Affections immobilisant la mâchoire inférieure :

- Corps étranger dans la gorge (pharynx œsophage) : précautions pour l'examen ; radiographie...

- Luxation du maxillaire inférieur : mobilisation difficile de la région.

- Paralysie de la mâchoire inférieure : absence d'extension de la paralysie aux autres appareils.

- **Intoxication par métaldéhyde** : Paralysie, coma, salivation abondante, mort en 24 heures ou guérison.

- **Botulisme** : Paralysie générale.

- **Cause traumatique** : Compression médullaire (tumeur, accident...) : évolution différente.

- Chat

- **Rage** : Changement de caractère et d'habitudes ; agressivité, paralysies...

- **Maladie d'Aujeszky** : En cas de prurit mutilant à la tête (moins de 50 p. cent des cas), la distinction est facile ; en plus, peu ou pas d'agressivité, évolution clinique plus rapide, éléments épidémiologiques... ; en l'absence de prurit, la distinction est plus délicate.

- **Corps étranger** : Renseignements fournis par un examen clinique très prudent, radiographie...

- **Angine** : Evolution différente, guérison.

- **Intoxication par métaldéhyde** : Cf. chien.

- **Intoxication** par les organo-chlorés : Crises d'excitation avec phases de dépression, trémulations, convulsions...

- Bovin

Rage : Cf. symptômes observés en Moselle, Fièvre vitulaire, Tétanie d'herbage, Corps étranger dans la gorge (pharynx, œsophage), Listériose, Intoxication par sels de plomb, Paralysie du pharynx, ESB

- Cheval

- **Encéphalomyélites (notamment West-Nile)** : Distinction difficile

- Coliques : Pas d'agressivité

- Tétanos : Contractures

5. Ovins et caprins : Listériose, Oestrose, Visna maedi

V.13. Rage chez l'Homme

La rage de l'Homme se présente comme une **méningoencéphalite aiguë** (cf. polycopié zoonoses).

V.13.1. Evolution de la maladie

- L'incubation : sa durée est fonction du siège de la morsure. Elle est de 35 à 90 jours dans 85 % des cas. La limite inférieure est d'une dizaine de jours ; à l'inverse, elle dépasse parfois un an (deux pour cent des cas de rage).

- **Les prodromes** de la maladie s'étalent sur 2 à 4 jours. Les troubles sont essentiellement d'ordre sensoriel : douleurs dans la région mordue, fourmillements, profonde tristesse, crises de larmes sans raison, recherche de l'isolement. La température peut passagèrement s'élever de 1 à 3 degrés.

- **Au cours de la période d'état**, les troubles du caractère s'accentuent. Le malade, extrêmement angoissé, est en proie à des hallucinations, à des douleurs irradiées. La température peut rapidement atteindre 41-42°C. On distingue :

- Une forme spastique, caractérisée par de violentes contractures, des tremblements. Les excitations sensorielles lumineuses, auditives ou tactiles déclenchent des spasmes très douloureux, en particulier du larynx, modifiant la voix et rendant la déglutition douloureuse. L'hyperexcitabilité nerveuse et l'angoisse s'intensifient au point que le bruit de l'eau qui coule ou la vue d'un verre d'eau provoquent des spasmes oro-pharyngés avec réactions hydrophobes aboutissant à des convulsions et même à de véritables crises tétaniformes. **L'hydrophobie** est un symptôme très caractéristique de la rage chez l'Homme. Vers la fin, apparaissent des troubles bulbaires. Le malade conserve son intelligence intacte jusqu'au coma terminal. **La mort survient en 2 à 10 jours**.

- **La forme paralytique** peut débuter par une monoplégie, une paraplégie ou revêtir l'aspect d'une paralysie ascendante. Dans cette forme, le diagnostic est rendu particulièrement difficile lorsque la notion de morsure fait défaut, et dans les régions où n'existe que peu ou pas de rage. Dans la forme paralytique, la mort survient tardivement par paralysie respiratoire lorsque la région bulbaire est atteinte.

- On a également décrit **une forme démentielle** caractérisée par une agressivité exacerbée avec des crises de folie furieuse, qui évolue rapidement vers le coma et la mort.

V.13.2. Lésions

- Macroscopiques

Aucune lésion macroscopique n'a de valeur spécifique. On note souvent des corps étrangers divers dans l'estomac et l'absence de matières dans les segments postérieurs du tube digestif. Chez le chevreuil, on observe parfois une plaie frontale due aux chocs que s'est infligé l'animal contre les obstacles.

- Microscopiques

On peut décrire des lésions non spécifiques et des lésions spécifiques du système nerveux.

- Lésions non spécifiques

Lésions d'encéphalomyélite virale et lésions ganglionnaires. Lésions vasculaires, périvasculaires (manchons histiolymphocytaires périvasculaires) et cellulaires (accumulation de cellules de la névroglie en foyers : gliose, ou autour des neurones : satellitose ; neuronophagie : destruction des neurones par des macrophages).

Ces lésions non spécifiques peuvent manquer ou être dues à d'autres virus : virus de la maladie de Carré, de la maladie d'Aujeszky, de la maladie de Borna, etc.

- Lésions spécifiques: Corps de NEGRI

Inclusions éosinophiles intracytoplasmiques.

- **Siège** : Les zones d'élection sont : la **corne d'Ammon** (assise interne des cellules pyramidales), les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale, le cervelet (cellules de Purkinje)...

- **Forme et nombre** : Ils ont une forme ovalaire ou arrondie, de 0,25 à 30 microns, en moyenne 4-5 microns ; ils sont situés dans le cytoplasme à raison d'un ou de quelques-uns par cellule.

- **Structure** : La substance fondamentale du corps de Negri, acidophile, est colorée en rouge par la technique de Mann (bleu de méthylène ; éosine) ; la structure du corps de Negri est **hétérogène**.

- **Nature** : Les corps de Negri correspondent à des lieux de réplication intracytoplasmique du virus rabique ; au microscope électronique, on voit qu'ils sont formés d'une masse englobant des agrégats de virions rabiques.

- **Intérêt** : Les corps de Negri sont spécifiques de la rage. Leur présence, leur taille, leur nombre sont en relation directe avec la durée de la maladie clinique.

Pendant longtemps, le diagnostic de laboratoire de la rage a reposé sur la recherche des corps de Negri.

Cependant, dans plusieurs pays, le diagnostic histologique n'est plus utilisé notamment en raison de l'existence de souches non « negrigènes ». On lui préfère la recherche des antigènes viraux par immunofluorescence et l'isolement du virus en culture cellulaire ou la recherche d'ARN viral par PCR.

Références bibliographiques

- ANSES, 2013. Avis relatif à une suspicion de tuberculose chez deux éléphants en captivité. Saisine n°2013-SA-0029. En-ligne : [https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0029.pdf].

- Antoine D., Jarlier V., 2010. La tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* en France. Bulletin épidémiologique Santé animale - alimentation, 38 : 32, en-ligne : [http://agriculture.gouv.fr/IMG/ pdf/BE_38.pdf].

- Adams AP. *et al.*, 2013. Comparison of PCR versus culture for detection of *Mycobacterium bovis* after experimental inoculation of various matrices held under environmental conditions for extended periods. *Appl. Environ. Microbiol.,* 79, 6501-6506.

- ANSES, 2011. Avis relatif à l'impact sur les mycobactéries d'une maturation des produits au lait cru de vache de plus de 60 jours. Saisine n°2010-SA-0295. En-ligne : [https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0295.pdf].

- Araújo CP. de, *et al.*, 2005. *Mycobacterium bovis* identification by a molecular method from post-mortem inspected cattle obtained in abattoirs of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*., 100, 749-752.

- Acha N.Pedro, Szyfres Boris. Zoonoses and communicable diseases common to Man and Animals – Volume1: Bacterioses and Mycoses. 3ème édition. Office International des Epizooties. 2005.

- Aubry,P. (2001) Rage (en ligne). Elsevier Masson, p 20 : http://www.em-consulte.com.

- Aubry, R., Rotivel,P.(2001) Rage. Encyclopédie médico chirurgicale,. ed Lavoisier, 80-65-C-10 : 16.

- Bakalar N., 2005. Lions in South Africa pressured by TB outbreak, hunters. *National Geographic News*, September 30, 2005, en ligne : [http://news.nationalgeographic.com/news/pf/38857762.html], consulté le 11 avril 2013.

- Benet JJ., Dufour B., 2009. Etude historique du risque de résurgence de tuberculose bovine en France de 1992 à 2006. *Epidémiol. et santé anim*., 56, 107-115.

- Benelmouffok,A.(2004) Epidemiology of rabies in Algeria. Académie vétérinaire, Paris, France, vol. 157, no 2, p : 61-66.

- Biet F. *et al.*, 2005. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Vet. Res.,* 36, 411-436.
- Blancou,J. (2000) Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Edd tec &doc Londre , 1 :385-386.
- Blasco.J.M. , "Epididymite contagieuse du bélier ou infection à brucella. Ovis.des principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail , Europe et région chaudes" , Tome 2, maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaires (éd P.C. Lefèvre., J.Blancou. & R. Chemettre), édition Lavoisier, Paris, London New york, (2003), 905-917.
- Boisseleau D. *et al.*, 1999., La tuberculose bovine : Choix, interprétation de l'IDC. *Bulletin des GTV*, 127/130, 53-56.
- Boulahbal F. *et al.*, 1998. La tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* en France durant l'année 1995. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 48, 207-208.
- Borrel,T.H.(1996) Les virus. Diversités et organisation de monde viral. Paris, nathan,. 3 :87-90
- Bourhy,H., Dautry-Varsat,A.,Hotezp,J.,Salomon ,J(2010) Rage, toujours négligées, après 125 ans de la vaccination. Plos negl trop dis 4 (11): P839
- Bourhy, H.,Perrot,A.,Cavaillon,JM.(2010) .Rage. Vacines: Springer-verlag. Pp 73-85.
- Bourhy,H.,Rotivel,Y.(1995) Transmission du virus de rage :Importance de la barrière d'espèce concernant la rage. Point vét ;28(167) :23.
- Bricker BJ, Ewalt DR, MacMillan AP, Foster G, Brew S. Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. J
- Brooks-Pollock E. et Keeling M., 2009. Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Prev. Vet. Med.,* 92, 360–365.
- Cardoso MA. *et al.*, 2009. Direct detection of *Mycobacterium bovis* in bovine lymph nodes by PCR. *Zoonoses Public Health.,* 56, 465-470.
- CCMSA ~ Suivi médical des travailleurs après exposition a la tuberculose bovine. Recommandations 2018. https://ssa.msa.fr/wp-content/uploads/2018/12/Suivi-medical-des-travailleurs-apres-exposition-a-latuberculose-bovine.pdf
- Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose. Sixième rapport, OMS Eds., Genève, 1986, 740, 145pp.
- Corbel, M.J., " Brucellosis : an Overview", Emerging Infectious Diseases, vol 3, N°2, (April-june 1997) , http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/corbel.htm

- Corner LA., 1994. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet. Microbiol.,* 40, 53-63.

- Costello E. *et al*., 1998. A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet. J. Lond. Engl.1997*, 155, 245-250.

- Courcoul A. *et al*., 2014. Estimation of sensitivity and specificity of bacteriology, histopathology and PCR for the confirmatory diagnosis of bovine tuberculosis using latent class analysis. *PloS One.* 9, e90334.

- Davidson J., Loutet M., O'Connor C., Kearns C. & al. ~ Epidemiology of Mycobacterium bovis Disease in Humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002-2014. Emerg Infect Dis. 2017 Mar;23(3):377-386.

- De La Rua-Domenech R. *et al.*, 2006. *Ante mortem* diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in Veterinary Science*, 83, 190-210.

- Devos N. ~ La pathogénicité de *B. suis* biovar 2 pour l'Homme est vraisemblablement très faible. *Semaine Vét.*, 2005, n° 1189, 25-26.

- Doganay, M.& Aygen B., " Human brucellosis: an overview", Int J Infect Dis ; 7, (2003), 173-182.

- Domingo M. *et al*., 2014. Pathology of bovine tuberculosis. *Res. Vet. Sci., Bovine tuberculosis*, 97, Supplement, S20-S29.

- Duffour.B.(2009) La Rage .Polycopie de cours sur la rage .Ecole vétérinaire Alfort.(en ligne). http://cours.vetalfort.fr/fichier/jpganiere/r_cours_260/zoonoses-2004.pdf consulté 4/4/2014 P 5.

- Euzéby JP., 1997. List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 47, 590-592. (List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. En-ligne : [http://www.bacterio.net]).

- Faye S. *et al.*, 2011. Determination of decisional cut-off values for the optimal diagnosis of bovine tuberculosis with a modified IFN gamma assay (Bovigam®) in a low prevalence area in France. *Veterinary Microbiology,* 151, 60-67.

- Fritsche A., *et al.,* 2004. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: from animal to man and back. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.,* 8, 903-904.

- Gainière, J.-P.La brucellose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (lyon). (2005) ; 45 pages.

- Ganier, J.P., "la brucellose animale" , polycopié des écoles nationales vétérinaires françaises, (2004), 45 p.
- Ganrniere J.P. La brucellose animale. Document des Ecoles Nationales Vétérinaires de France, Chaires de maladies contagieuses, 89pp.
- Gannon BW. *et al.*, 2007. Survival rate of airborne *Mycobacterium bovis*. *Res. Vet. Sci.*, 82, 169-172.
- Garin-Bastuji B. La brucellose ovine et caprine. Le Point Vétérinaire (2003);34(225):22-6.

- Griffin JFT., *et al.*, 2006. Tuberculosis in ruminants: characteristics of intra-tonsilar *Mycobacterium bovis* infection models in cattle and deer. *Tuberc. Edinb. Scotl.,* 86, 404-418.
- Gubler D.J. ~ The global ermergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. Arch. *Med. Res.*, 2002, **33**, 330-342.
- Haddad N. ~ Aspects zoonotiques de la tuberculose. *Bull. Acad. Vét. France*, 2013, n°3.
- Haddad N. & Maillard R. ~ Maladies vectorielles d'origine infectieuse : les infections vectorielles des ruminants sont-elles émergentes ? *Le Point Vét.*, 2011 ; Numéro spécial ≪ Rurale, maladies infectieuses des ruminants : actualités ≫ (n°42): 116-123.
- Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. Trop Dis. 2015; 9 (5):e0003786
- Hauer A. *et al.*, 2014. Comparison by molecular methods of *M. bovis* strains isolated from bovine herds and wild animals. *Epidémio Santé Anim.*, 77-86.

- InVS, 2012. Epidémiologie de la tuberculose en France : données 2011, en-ligne : [http://www.invs.sante.fr/content/
download/61407/243798/version/1/file/DiapoEpidFrancaisTB2013.pdf]

- Johnson L. *et al.*, 2007. Low-dose *Mycobacterium bovis* infection in cattle results in pathology indistinguishable from that of high-dose infection. *Tuberc. Edinb. Scotl.*, 87, 71-76.

- Kaufmann SHE, 2000. Robert Koch's highs and lows in the search for a remedy for tuberculosis, Nature Medicine Special Web Focus: Tuberculosis, en-ligne: [http://www.nature.com/nm/focus/tb/historical_ perspective.html]

- Keck N. *et al.*, 2018. Successful application of the gamma-interferon assay in a bovine tuberculosis eradication program: the French bullfighting herd experience. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 27.

- Liebana E. *et al.,* 2008 Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. *Vet. J. Lond. Engl. 1997*, 176, 354-360.
- Lobue PA. *et al*., 2010. Tuberculosis in humans and animals: an overview. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 14, 1075-1078.

- Maeder S., 2008. *Etude la tuberculose chez le sanglier (Sus scrofa), réservoir de la tuberculose bovine*. Thèse Méd. Vét. Alfort.
- Menzies FD., NEILL SD., 2000. Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Vet. J. Lond. Engl. 1997,* 160, 92-106.

- Michelet L. *et al.*, 2018. Second line molecular diagnosis for bovine tuberculosis to improve diagnostic schemes. *PloS One*, 13, e0207614.
- Maurin. M. La brucellose à l'aube du 21e siècle Brucellosis at the dawn of the 21st century . *Service de bactériologie–virologie, université Joseph-Fourier, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex, France* .6 août (2004).
- Mick V *et al. ~ Brucella melitensis* in France: persistence in wildlife and probable spillover from Alpine ibex to domestic animals. *PLoS One.* 2014; **9**(4):e94168.
- Moreno, E., *Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis.* Frontiers in microbiology, 2014.

- Morris RS. *et al*., 1994. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet. Microbiol*., 40, 153-177.

- Neill SD. *et al*., 2001. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberc. Edinb. Scotl*., 81, 79-86.
- Nicoletti, P. The epidemiology of bovine brucellosis. Adv Vet Sci Comp
Med; (1980), 24: 69 - 98. [PubMed: 6779513].
- O'Halloran C., Ioannidi O., Reed N., Murtagh K. *et al. ~* Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in pet cats associated with feeding a commercial raw food diet. J Feline Med Surg. 2019 May 13:1098612X19848455.
- Oie, 2008. Manuel terrestre de l'OIE Section 2. 3 Maladies bovines de
la liste B, chapitre 2. 3. 1 .brucellose bovine, Site internet :http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.04.03_BOVINE_BR UCELL.pdf 97.
- Olea-Popelka F., *et al.*, 2017. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis* - a call for action. *Lancet Infect Dis*, 17, e21–e25.

- O'reilly LM., DABORN CJ., 1995. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis*., 76 Suppl 1, 1-46.

- Ozyigit MO. *et al*., 2007. Suspected congenital generalised tuberculosis in a newborn calf, Vet. Rec., 160, 307–308.

- Palmer MV. *et al*., 2002. Aerosol delivery of virulent *Mycobacterium bovis* to cattle. *Tuberc. Edinb. Scotl*., 82, 275-282.

- Pappas, G., Akritidis , N., Bosilkovski, M., &Taison, E., Brucellosis". Th New England journale of medecine ; 352, (2005) , 2325-2336.

- Parra A. *et al*., 2008. Development of a molecular diagnostic test applied to expérimental abattoir surveillance on bovine tuberculosis. *Vet. Microbiol*., 127, 315-324.

- Phillips CJC. *et al*., 2003. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Res. Vet. Sci*., 74, 1-15.

- Plommet, M. Diaz, R. & Verger, J. M., "Brucellosis", In "Zoonoses, Biology, clinical practice, and public health controle" (éd. Palmer, Soulsby, L., Simpson, D.I.H.), oxford university press, USA, (1998), 23-35

- Pollock JM. *et al*., 2005. Immune responses in bovine tuberculosis: Towards new strategies for the diagnosis and control of disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology,* 108, 37–43.

- Pollock JM. *et al*., 2006. Pathogenesis of bovine tuberculosis: the role of experimental models of infection. *Vet. Microbiol*., 112, 141-150.

- Probst C. *et al*., 2011. Bovine tuberculosis: making a case for effective surveillance. *Epidemiol. Infect.,* 139, 105-112.

- Praud A. *et al*., 2019. Assessment of the specificity of a gamma-interferon test performed with specific antigens to detect bovine tuberculosis, after non-negative results to intradermal tuberculin testing, *Vet Rec Open 2019*, 6, e000335.

- Roberts T, O'Connor C, Nunez-Garcia J, de la Rua-Domenech R, Smith NH. ~ Unusual cluster of *Mycobacterium bovis* infection in cats. Vet Rec. 2014 Mar 29; 174(13): 326. doi: 10.1136/vr.102457

- Roux *J. Brucella*, in : Bacteriologic medicate, 2' edition, Le Minor L & Veron M ; Eds., Medecine-Sciences, Flammarion, Paris, (1989), 651- 668.

- Schiller I. *et al.*, 2010. Bovine tuberculosis: effect of the tuberculin skin test on *in vitro* interferon gamma responses. *Veterinary Immunology and Immunopathology,* 136, 1-11.
- Suarez-Esquivel M. *et al.* ~ *Brucella neotomae* Infection in Humans, Costa Rica. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jun;23(6):997-1000. doi: 10.3201/eid2306.162018.
- Taylor GM. *et al.*, 2007. Rapid detection of *Mycobacterium bovis* DNA in cattle lymph nodes with visible lesions using PCR. *BMC Vet. Res.*, 3, 12.

- Van Rhijn I. *et al.*, 2008. Bovine tuberculosis as a model for human tuberculosis: advantages over small animal models. *Microbes Infect. Inst. Pasteur*, 10, 711-715.
- Verger, JM et Grayon, M, 'Contribution de la biologie moléculaire à la taxonomie du genre *Brucella',*In 'Prevention of brucellosis in Mediterranean countries '(éd. M. Plommet), Pudoc,Wageningen,(1992), 187-197.

- Wadhwa A. *et al.*, 2012. Opportunities for improved serodiagnosis of human tuberculosis, bovine tuberculosis, and paratuberculosis. *Vet. Med. Int.*, 674238.

- Wards BJ. *et al.*, 1995 Detection of *Mycobacterium bovis* in tissues by polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.*, 43, 227-240.

- Whipple DL. *et al.*, 1996. Distribution of lesions in cattle infected with *Mycobacterium bovis*. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc.* 8, 351-354.

- Wood PR., Jones SL., 2001. Bovigam: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis*, 81, 147-155.
- Zumárraga MJ. *et al.*, 2005. Use of touch-down polymerase chain reaction to enhance the sensitivity of *Mycobacterium bovis* detection. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc.*, 17, 232-238.
- Weavera S.C., Reisen W.K. ~ Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.*, 2010, **85:**328–345.
- WHO, 2012. Global tuberculosis report 2012, en-ligne : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665 /75938/1/9789241 564502_eng.pdf]