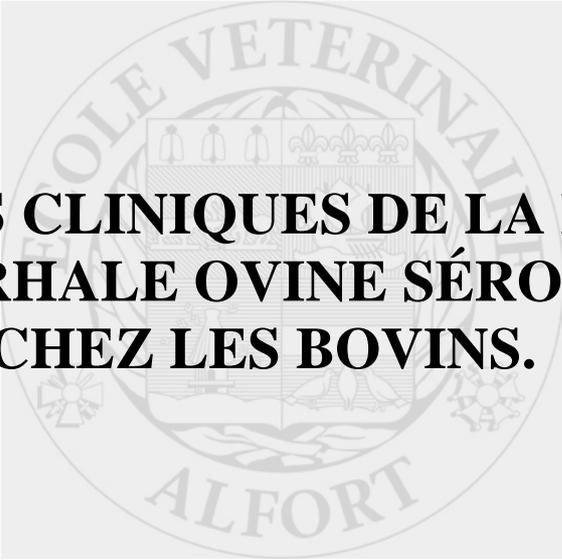


Année 2010



**ASPECTS CLINIQUES DE LA FIÈVRE
CATARRHALE OVINE SÉROTYPE 8
CHEZ LES BOVINS.**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le ...

par

Lucie Andrée GERMANIQUE

Née le 7 décembre 1984 à Lyon 9^{ème} (Rhône)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Dr Millemann Yves

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Pr Dufour Barbara

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
 Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand
 LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHOLON Jean-Louis, ROZIER Jacques,

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p>	<p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	---

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE MEDECINE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Professeur* M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel Melle DUPAYS Anne-Gaëlle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. PONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel M. MAUFFRE Vincent, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. PAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Béatrice, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE M. LABRUYERE Julien, Professeur contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIostatISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur* Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences * Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. ADJOU Karim, Maître de conférences M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel</p>
--	---

* Responsable de l'Unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence du jury
de cette thèse
Hommage respectueux.

**A Monsieur le Docteur Y. Millemann, maître de conférences à l'Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort**

Pour sa grande patience et son humour,
Pour son intérêt et sa disponibilité,
Toute ma gratitude.

A Madame le Professeur B. Dufour, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour sa disponibilité,
Pour ses conseils précieux,
Sincères remerciements.

A Thomas,

Je ne reviens toujours pas de la chance que nous avons de nous être trouvés.
Merci pour cette vie que nous partageons et pour les moments encore à venir,
Puisse la complicité et la confiance qui nous lient croître chaque jour.

Avec tout mon amour.

A mes parents, qui m'ont soutenue à chaque fois qu'une décision était à prendre dans ma vie et lors de chaque changement. Pour avoir cru en moi, merci.

A Antoine, frangin unique et préféré, avec qui les grandes batailles sont aussi savoureuses que les grandes discussions. Pour toutes nos différences et tous nos points communs, merci.

A Jacques, sans conteste le meilleur des amis qui puisse être. Pour nos délires, nos mauvaises passes, pour ton soutien sans faille depuis toutes ces années. Pour m'avoir aidée à savoir qui je suis, merci.

A Emilie, la plus attentive et prévenante de toutes. Pour les moments de stress, de révisions, d'intense organisation et aussi d'immenses satisfactions que nous avons partagés. Pour avoir accepté de m'accompagner et de me soutenir dans mes choix « meringuesques » (avec du chauffage), merci.

A mes grands-parents, toujours présents et indispensables. Pour les concerts dans les églises avec **Papi**. Pour les pommes en cage de **Mamie**, et l'irremplaçable jeu de la « chipeuse ». Pour les fantastiques récits du Belém de **Mamique**. Pour le bonheur que j'ai eu à découvrir **Pépé** sur scène. Merci.

A tous les membres de ma famille, tantes, oncles, cousines, tous artistes dans l'âme, chacun dans leur spécialité, ce que vous faites est magique ! Pour continuer à me (nous) faire rêver, merci.

A Hervé et Hélène qui m'ont appris le B-A-BA du monde agricole et de mon métier lors des nombreuses vacances passées chez eux, merci.

A ma future belle-famille, pour m'avoir adoptée parmi vous, pour tous les bons moments passés ensemble, pour les moments encore à venir, merci.

A Ubac, le seul chien du monde capable de philosophie, pour son flegme légendaire et sa présence précieuse, merci.

Au groupe 9 de la promo 2008, un groupe de « meufs » (et de **Bouli** ...) tellement différentes les unes des autres. Pour ce que nous avons partagé qui a rendu les années d'école tellement plus instructives et inoubliables à tout point de vue, merci.

Aux Berrichons du Pays de la Châtre, vétérinaires et éleveurs, pour m'avoir appris mon métier et avoir accompagné mes premières bourdes, pour m'avoir reçue au sein de vos fermes, maisons et parfois de vos vies, merci.

A tous les Sulcus et Polasses qui ont fait de l'Accueil 2006 un des meilleurs moments de ma scolarité. Pour les liens que chaque Ancien continue de tisser avec ses Poulots, merci.

Aux ex-internes véto du Lycée du Parc 2002-2003, pour les séances de travail, de soutien mutuel et de « crakages », merci.

A mes nombreux relecteurs, qui ont révisé avec cette thèse le sens des mots « coquille, errements, erreur, faute, lapsus, maldonne », sans oublier quelques « perles », encore merci !

*« Quand le berger s'enrhume,
les moutons toussent ! »*
- Diction de la région de Lacaune -

*« Non loin, quelques bœufs blancs, couchés parmi les herbes
Bavent avec lenteur sur leurs fanons épais,
Et suivent de leurs yeux languissants et superbes
Le songe intérieur qu'ils n'achèvent jamais »*
- Leconte de Lisle – Extrait de « Midi »

« Revenons à nos moutons »
- Tiré de la Farce de Maître Patelin -

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES :	4
LISTE DES TABLEAUX :	7
INTRODUCTION	9
I/ FIEVRE CATARRHALE OVINE: PRESENTATION, GENERALITES.....	11
I.1/ HISTORIQUE	11
I.1.1. / Régions historiquement concernées.....	11
I.1.2/ Historique de l'épizootie européenne entre 2006 et 2010.....	12
I.1.2.1/ Episode 2006.....	13
I.1.2.2/ Episode 2007.....	14
I.1.2.3/ Episode 2008.....	16
I.2/ L'AGENT INFECTIEUX.....	16
I.2.1/ Virologie	16
I.2.2/ Sensibilité et réceptivité d'autres espèces animales au virus de la FCO.....	18
I.2.2.1/ Espèces sensibles	18
I.2.2.2/ Espèces réceptives	18
I.2.3/ Mode de transmission du virus	19
I.2.4/ Pathogénie	20
I.2.4.1/ Chez l'adulte	20
I.2.4.2/ Passage transplacentaire.....	21
I.2.4.3/ Teratogénicité	22
I.2.5/ Survie hivernale du virus : Transhivernage ou « overwintering ».....	24
I.3/ LE VECTEUR	25
I.3.1. / Présentation et biologie	25
I.3.1.1/ Biologie.....	25
I.3.1.2/ Conditions à réunir pour avoir la capacité de transmettre un virus	26
I.3.1.3/ Facteurs liés au vecteur influant sur la transmission du virus de la FCO.....	26
I.3.2/ Originalité de l'aspect vectoriel en Europe du Nord.....	26
I.3.2.1/ <i>Culicoides dewulfi</i>	27
I.3.2.2/ <i>C. obsoletus</i> / <i>C. scoticus</i> (complexe obsoletus).....	27
I.3.2.3/ <i>C. pulicaris</i>	27
I.3.2.4/ Survie hivernale du vecteur	28
I.4 / ORIGINALITE DE L'EPIZOOTIE DE FIEVRE CATARRHALE OVINE SEROTYPE 8 EN EUROPE DU NORD. BILAN	28
II/ PARTICULARITES EPIDEMIO/CLINIQUES ET IMMUNOPATHOLOGIQUES DE L'INFECTION DES BOVINS PAR LE BTV-8.....	29
II.1 / CLINIQUE DU TROUPEAU. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	29
II.1.1/ Morbidité et mortalité.....	29
II.1.2/ Population concernée par l'expression clinique de la FCO.....	31
II.2 / SIGNES CLINIQUES CHEZ LES ADULTES	31
II.2.1/ Signes cliniques généraux	31
II.2.3/ Impact de la FCO sur la reproduction	36
II.2.3.1/ Chez la femelle	36
II.2.3.2/ Chez le mâle	36
II.2.4/ Essai de typologie de la clinique chez les adultes.....	38
II.2.5/ Fréquence d'apparition des lésions, signes d'appel	39
II.3 / REPERCUSSIONS FŒTALES ET EMBRYONNAIRES	40

II.3.1/ <i>Avortements et mortalité précoce</i>	40
II.3.2/ <i>Clinique du nouveau-né infecté in utero</i>	41
II.4/ IMMUNOLOGIE.....	43
II.4.1/ <i>Réponses immunitaires non spécifiques</i>	43
II.4.1.1/ Production d'interféron	43
II.4.1.2/ Libération de médiateurs de l'inflammation	43
II.4.1.3/ Action des cellules.....	44
II.4.2/ <i>Réponses immunitaires spécifiques</i>	44
II.4.2.1/ Réponse immunitaire à médiation humorale.....	44
II.4.2.2/ Réponse immunitaire à médiation cellulaire.....	45
II.4.3/ <i>Existence de protection croisée ?</i>	46
II.4.3.1/ Réponse humorale	46
II.4.3.2/ Réponse cellulaire	47
II.4.4/ <i>Maturité immunitaire du jeune vis à vis du BTV8</i>	47
II.4.4.1/ <i>In-utero</i>	47
II.4.4.2/ Immunité colostrale et veaux infectés <i>in utero</i>	48
II.4.4.3/ Immunité colostrale et veaux nés sains	49
III / DIAGNOSTIC DE LA FCO CHEZ LES BOVINS	51
III.1/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	51
III.1.1 / <i>Chez l'adulte : principales maladies à inclure dans le diagnostic différentiel</i> ..	51
III.1.1.1/ Fièvre aphteuse	51
III.1.1.2/ Stomatite vésiculeuse.....	52
III.1.1.3/ Stomatite papuleuse/ Pseudocowpox/ Pseudovariole	53
III.1.1.4/ BVD/ Maladie des muqueuses.....	53
III.1.1.5/ Fièvre catarrhale maligne (FCM) ou coryza gangreneux	55
III.1.1.6/ Peste des ruminants.....	56
III.1.1.7/ Rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR).....	57
III.1.1.8/ Photosensibilisation	58
III.1.1.9/ Besnoitiose	58
III.1.1.10/ Leucose bovine enzootique forme cutanée (LBE).....	59
III.1.1.11/ Mammite ou mammillite herpétique.....	60
III.1.1.12/ Maladie hémorragique épizootique des cervidés (EHD)	61
III.1.2/ <i>Bilan : diagnostic différentiel de la forme classique</i>	62
III.1.3/ <i>Chez l'adulte : formes cliniques atypiques de la FCO et diagnostic différentiel spécifique</i>	64
III.1.3.1/ Diagnostic différentiel de la forme « podale ».....	64
III.1.3.2/ Diagnostic différentiel de la forme « pulmonaire »	66
III.1.3.3/ Diagnostic différentiel de la forme « généralisée»	67
III.1.3.4/ Diagnostic différentiel de la forme « coryza».....	68
III.1.3.4/ Diagnostic différentiel de la forme « génitale ».....	71
III.1.4/ <i>Diagnostic différentiel chez le veau infecté in-utero</i>	72
III.1.4.1/ BVD	72
III.1.4.2/ Virus Akabane.....	72
Infection congénitale.....	74
Avortements	74
Malformations	74
III.1.4.3/ Néosporose à <i>Neospora caninum</i>	73
III.1.4.4/ Carence maternelle en vitamine A	73
III.1.4.5/ Fièvre de la Vallée du Rift	74
III.1.4.6/ Toxoplasmose à <i>Toxoplasma gondii</i>	74

III.1.4.7/ Origine héréditaire : encéphalopathie héréditaire, dysmyélinies, abiotrophie des cellules de purkinje	75
III.1.4.8/ Bilan	75
III.2/ DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	76
III.2.1/ <i>Nécropsie et histologie</i>	76
III.2.2/ <i>Sérologie</i>	76
III.2.2.1/ ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de compétition.....	76
III.2.2.2/ ELISA indirect	78
III.2.2.3/ Immunodiffusion en gélose	78
III.2.2.4/ Séroneutralisation sur culture cellulaire	78
III.2.3/ <i>Virologie</i>	79
III.2.3.1/ Prélèvements	79
III.2.3.2/ Virologie par technique de RT-PCR	79
III.2.3.3/ Cinétique des paramètres biologiques suite à une infection par le virus de la FCO	80
III.2.3.4/ Interprétation de la RT-PCR	81
III.2.3.5/ Isolement viral.....	82
III.2.3.6/ Mode opératoire de l'AFSSA-LERPAZ	83
IV/ CONSEQUENCES DE L'EXPRESSION CLINIQUE DE FCO DANS UN TROUPEAU BOVIN.	84
IV.1/ TRAITEMENT CURATIF.....	85
IV.2/ MESURES REGLEMENTAIRES EN FRANCE.....	85
IV.2.1/ <i>Mesures de police sanitaire en cas de suspicion</i>	85
IV.2.2/ <i>Mesures de police sanitaire en cas de confirmation</i>	86
IV.2.3/ <i>Réglementation des déplacements d'animaux non vaccinés</i>	87
IV.2.4/ <i>Stratégies vaccinales en France</i>	88
IV.2.4.1/ En 2008	88
IV.2.4.2/ Campagne 2008-2009	90
IV.2.4.3/ Campagne 2009-2010	90
IV.2.4.4/ Stratégies d'avenir.....	91
IV.2.5/ <i>Surveillance du vecteur</i>	92
IV.3/ OUTILS DISPONIBLES POUR LA LUTTE CONTRE LA FCO	93
IV.3.1/ <i>Vaccination</i>	93
IV.3.1.1/ Particularité de la vaccination pratiquée en Europe du Nord.....	93
IV.3.1.2/ Vaccins existants et protocoles	94
IV.3.1.3/ Efficacité à attendre du vaccin	96
IV.3.1.4/ Effets secondaires	97
IV.3.1.5/ La détection des cas cliniques après vaccination est-elle possible ?.....	101
IV.3.1.6/ Vaccins en cours d'élaboration	102
IV.3.2/ <i>Lutte contre le vecteur</i>	104
IV.3.2.1/ Désinsectisation	104
IV.3.2.2/ Insecticides chimiques de synthèse.....	104
IV.3.2.3/ Produits naturels : essences de plantes.....	107
IV.3.2.4/ Efficacité des traitements	107
IV.3.2.5/ Avis de l'AFSSA sur la désinsectisation	108
IV.4/ STRATEGIES DE PREVENTION EN EUROPE	108
CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE	113
TEXTES DE LOI.....	123

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures :

Figure 1: Répartition mondiale des sérotypes de la FCO. Source : Bricq (2008).....	11
Figure 2: Progression des sérotypes de FCO dans le Bassin méditerranéen entre 1998 et 2008. Source : Institut de l'Élevage <i>et al.</i> (2010)	12
Figure 3: Pourcentage de cheptels positifs en FCO aux Pays-Bas en 2007. Source : Van Schaik <i>et al.</i> (2008)	13
Figure 4: Incidence mensuelle des nouveaux cas de FCO en Europe d'août 2006 à mars 2008. Source : Hateley (2009)	13
Figure 5: Répartition des foyers de FCO en Belgique au premier septembre (I), au 1er octobre (II), au 1er novembre (III), et au 1er décembre 2007. (IV). Source : Méroc <i>et al.</i> (2009)	14
Figure 6: Progression de la FCO en Allemagne en 2006 (A), 2007 (B), et 2008 (C). Source: Conraths <i>et al.</i> (2009).....	15
Figure 7: Progression du front de FCO entre fin juillet et fin septembre 2007. Mise en place de zonages. Source: MAAP (2010)	15
Figure 8: Structure moléculaire du virus de la FCO. Source : Hateley (2009).....	17
Figure 9: Coupe histologique d'un cerveau hydranencéphale. Source: Mac Lachlan et Osburn (1983)	22
Figure 10: Coupe transversale d'une boîte crânienne de veau hydranencéphale : aspect cavitaire de l'encéphale, le cervelet est normal. Source Vercauteren <i>et al.</i> (2008)	23
Figure 11: A gauche : <i>Culicoïde</i> train de piquer. Source : Williamson <i>et al.</i> (2008). A droite : <i>Culicoides imicola</i> . Source : Albina <i>et al.</i> (2007)	25
Figure 12: Ratios mensuels de mortalité par département en 2007 en France (Nombre de mortalités observées sur le nombre de mortalités attendues). Source Perrin <i>et al.</i> (2010)	30
Figure 13: Emaciation chez des bovins atteints de FCO. A gauche: chez une génisse Prim'Holstein. Au centre: amaigrissement rapide chez un jeune. A droite : veau atteint dès 3 semaines. Source: Bosquet (2007).....	33
Figure 14: Bovin charolais atteint de FCO. A gauche: congestion de la muqueuse oculaire et épiphora. Source : Du Terrail (2008). Au milieu : érythème périoculaire, congestion des muqueuses et larmoiement. A droite : congestion oculaire, croûtes périoculaires, prociidence de la troisième paupière avec modification du regard. Source : Bosquet (2007)	33
Figure 15: Jetage séreux et irritation du mufle sur un bovin atteint de FCO. Source: Albina <i>et al.</i> (2007)	33
Figure 16: Bovin atteint de FCO: œdème de l'auge et larmoiement. Source: Bosquet (2007)	33
Figure 17: Mufles de bovins charolais atteints de FCO : A gauche: lésions des muqueuses nasales et buccales. Source : Du Terrail (2008). Au milieu : congestion du mufle et desquamation. Source : Derksen et Lewis (2007). A droite : érosions et croûtes. Source: Williamson <i>et al.</i> (2008)	35
Figure 18: Cavités buccales de bovins atteints de FCO. A gauche : ptyalisme. Source: Derksen et Lewis (2007). Au milieu : ulcères des gencives et de la lèvre supérieure. Source: Albina <i>et al.</i> (2007). A droite: ulcération de la cavité buccale. Source: Derksen et Lewis (2007).	35
Figure 19: Sabots et couronnes de bovins atteints de FCO. A gauche : congestion et rougeur de la corne. Source : Du Terrail (2008). Au centre : lésions coronaires inflammatoires. Source: Williamson <i>et al.</i> (2008). A droite: inflammation et œdème coronaire. Source : Derksen et Lewis (2007).....	35

Figure 20: Poil en brosse sur les zones blanches d'un bovin atteint de FCO. Source: Bosquet (2007)	35
Figure 21: Ulcérations linéaires des trayons chez une vache atteinte de FCO. Source : Derksen et Lewis (2007)	35
Figure 22: Fréquence des signes cliniques chez les bovins en 2007. Source : Calavas <i>et al.</i> (2010)	39
Figure 23: Aspect blanchâtre de la cornée quelques jours après la prise colostrale chez un veau né viropositif pour le BTV-8. Source: Holzhauser et Vos (2009).....	42
Figure 24: Nucléotypes du BTV regroupés par proximité antigénique. Source : Maan <i>et al.</i> (2007)]	46
Figure 25: Réactions de neutralisation croisées entre les différents sérotypes de la FCO. Source : Erasmus (1990)	47
Figure 26: Adénomégalie chez une vache atteinte de leucose bovine enzootique. Source : Du Terrail (2008).....	59
Figure 27: Conjonctivite, apathie, jetage et épiphora chez un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Du Terrail (2008).....	62
Figure 28: Kératite ou "œil bleu" chez un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Du Terrail (2008)	62
Figure 29: Œdème de l'auge, jetage, salivation et larmoiement chez un bovin atteint d'EHD. Source: CNVZRT (2006)	62
Figure 30: Bovin atteint de peste des ruminants présentant épiphora, jetage et ptyalisme. Source : Du Terrail (2008)	62
Figure 31: Erythème, papules et croûtes sur le trayon dus à du coryza gangreneux chez un bovin. Source : Du Terrail (2008)	63
Figure 32: Erythème et croûtes sur le trayon dus à de la photosensibilisation chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 33: Ulcère bien délimité du trayon du à de la fièvre aphteuse chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 34: Lésions du trayon dues à de la stomatite papuleuse chez un bovin. A gauche : stade papuleux, à droite : ulcérations. Source : Du Terrail (2008).....	63
Figure 35: Ulcérations du trayon dues à de la stomatite vésiculeuse chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 36: Crevasses croûteuses du trayon dues à de la besnoitiose chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 37: Lésion de maladie des muqueuses au niveau du trayon chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 38: Ulcération et dermite hémorragique lors de thélite ulcérate herpétique chez un bovin. Source : Gilibert (2008).....	63
Figure 39: Fièvre aphteuse chez un bovin. A gauche : ulcère interdigité. A droite : ulcères résultant de la rupture de vésicules sur le bourrelet coronaire et l'espace interdigité. Source : Du Terrail (2008)	65
Figure 40: Ulcération interdigitée et coronaire chez un bovin atteint de maladie des muqueuses. Source : Du Terrail (2008).....	65
Figure 41: Atteinte de l'espace interdigité chez un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Du Terrail (2008)	65
Figure 42: Œdème et ecchymoses dues à l'EHD chez un bovin. Source : Yaddin <i>et al.</i> (2008)	65
Figure 43: Ulcération interdigitée due au virus de l'IBR. Source : Du Terrail (2008).....	65
Figure 44: Croûtes et ulcérations sur le mufler d'un bovin atteint de photosensibilisation. Source : Williamson <i>et al.</i> (2008)	69

Figure 45: Bovins atteints de fièvre aphteuse. A gauche : aphtes ulcérés volumineux sur le mufle et la gencive. Source : Du Terrail (2008).A droite : ulcération sur le mufle. Source : Williamson <i>et al.</i> (2008).	69
Figure 46: Ulcère sur les gencives et ptyalisme chez un bovin atteint de stomatite vésiculeuse. Source : Du Terrail (2008)	69
Figure 47: Croûtes, érosions et jetage muco-purulent sur le mufle d'un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Williamson <i>et al.</i> (2008)	69
Figure 48: Ulcérations de la lèvre supérieure, du palais (à gauche) et de l'œsophage (à droite) chez un bovin atteint de maladie des muqueuses. Source : Williamson <i>et al.</i> (2008)	69
Figure 49: Jetage muco-purulent et ulcérations sur le mufle d'un bovin atteint par le virus de la BVD-MD. Source : Du Terrail (2008)	70
Figure 50: Papule due à la stomatite papuleuse sur le mufle d'un bovin. Source : Du Terrail (2008)	70
Figure 51: Lésions de régénération épithéliale avec bord œdémateux sur le bord interne des lèvres d'un bovin atteint de stomatite papuleuse. Source : Du Terrail (2008)	70
Figure 52: Lésions ulcérées nécrotiques sur la gencive d'un bovin atteint de peste bovine. Source : Du Terrail (2008)	70
Figure 53: Bovin atteint d'IBR. En haut: congestion de la muqueuse nasale, jetage et ptyalisme, en bas: exulcérations en carte de géographie sur la langue Source : Du Terrail (2008)	70
Figure 54: Maladie hémorragique des cervidés. En haut : congestion et suffusion hémorragique sur le plancher de la cavité buccale. Source : Du Terrail (2008). En bas : érosions sur les gencives. Source: Temizel <i>et al.</i> (2009)	70
Figure 55: Perturbations de la reproduction chez les bovins après une infection par le virus du BVD en fonction du stade de gestation. Source: Smith (2009)	72
Figure 56: Comparaison du mécanisme moléculaire de la sérologie ELISA et ELISA de compétition	77
Figure 57: Cinétique des paramètres biologiques suite à une infection par le virus de la FCO. Source : Zientara <i>et al.</i> (2009)	80
Figure 58: Cinétique de la virémie et de la valeur du Ct chez un bovin non vacciné infecté par le virus de la FCO. Source AFSSA (2009d)	81
Figure 59: Diagnostic virologique et moléculaire du virus de la FCO. Source : Sailleau <i>et al.</i> (2006)	83
Figure 60: Prévisionnel de vaccination en France lors de l'été 2008 (première saison de vaccination). Source : Institut de l'Élevage <i>et al.</i> (2010)	89
Figure 61: Situation géographique des 60 sites de piégeage des <i>Culicoides</i> en France actuellement. Source: Institut de l'Élevage <i>et al.</i> (2010)	92
Figure 62: Profil clinique des effets indésirables observés après vaccination FCO fin août 2009. Source: AFSSA (2009e)	100
Figure 63: Comparaison de l'immunité induite par le virus BTV ou par un vaccin inactivé. Source : Zientara <i>et al.</i> (2009)	101
Figure 64: Quelques exemples de virus testés pour développer la vaccination vectorielle...	102

Liste des tableaux :

Tableau 1: Caractéristiques du génome du virus de la FCO. Source Albina <i>et al.</i> (2007)	16
Tableau 2: Typologie de la clinique de la FCO, définition de 6 formes cliniques.....	38
Tableau 3: Pour suspecter la FCO avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 72%, l'animal doit présenter au moins 1 signe clinique dans chacune des 4 catégories représentées. Source: Elbers <i>et al.</i> (2008c)	40
Tableau 4: Effets de l'infection <i>in-utero</i> du fœtus bovin par le virus de la FCO en fonction du stade de gestation. D'après Belbis <i>et al.</i> (2009) ; Maclachlan <i>et al.</i> (2000).....	42
Tableau 5: Statut virologique et sérologique de couples mères/ veaux avant prise colostrale durant l'hiver 2007-2008. [De Clercq <i>et al.</i> (2008)].....	48
Tableau 6: Diagnostic différentiel de la forme podale de la FCO.....	64
Tableau 7: Diagnostic différentiel des affections respiratoires profondes bovines et signes cliniques associés. [Maillard (2007) ; Dalgleish (1991)]	66
Tableau 8: Diagnostic différentiel des œdèmes chez les bovins. Source : Smith (2009).....	67
Tableau 9: Diagnostic différentiel de la forme « coryza » de la FCO.....	68
Tableau 10: Principales causes d'avortements chez les bovins. [Smith (2009)].....	71
Tableau 11: Principales maladies du diagnostic différentiel de la FCO chez le veau infecté <i>in-utero</i>	75
Tableau 12: Publications récentes existant sur les différentes méthodes de détection du virus de la FCO. [Hoffmann <i>et al.</i> (2008)].....	80
Tableau 13: Interprétation des valeurs de Ct en fonction du stade post infectieux.....	81
Tableau 14: Comparaison vaccins vivants atténués et vaccins inactivés. Source : Zientara <i>et al.</i> (2008) ; Noad et Roy (2009)	94
Tableau 15: Posologies et principales indications des RCP des vaccins contre le BTV-8 ayant obtenu une ATU pendant la campagne de vaccination 2008-2009. Source : Zientara <i>et al.</i> (2008)	95
Tableau 16: Pyréthrinoïdes de synthèse disponibles sur le marché pour les bovins: indications principales du RCP	105
Tableau 17: Avermectine utilisable en pour-on chez les bovins (y compris les vaches laitières): administration et posologie en vue de la prévention et du traitement des infestations par les mouches (<i>Haematobia irritans</i>)	107

INTRODUCTION

La fièvre catarrhale ovine sérotype 8 est une maladie virale ovine vectorielle transmise par un moucheron hématophage de l'espèce *Culicoïdes imicola*. En raison de la sensibilité au froid de ces mouchérons, la maladie est historiquement tropicale et subtropicale.

Cependant, tous les modèles épidémiologiques existants ont été bouleversés en 2006 par l'apparition inexplicable du sérotype 8 de la maladie au Nord de l'Europe, zone où *C. imicola* est absent. Le virus, en présence d'une population naïve, a révélé une expression clinique originale caractérisée par une sensibilité accrue des bovins par rapport à ce qui avait précédemment été décrit pour la maladie.

Dans un contexte d'épizootie, cet événement pathologique inattendu nous amène à nous questionner sur les facteurs de terrain ayant permis une dissémination virale aussi rapide en l'absence du vecteur classique. Dans un but de compréhension et de détection précoce de la maladie par les professionnels participant à la lutte contre l'épizootie, nous pouvons nous demander quels sont les signes cliniques à rechercher sur les bovins suspects et quels aspects de la pathogénie du virus permettent de les expliquer ? Dans le but d'éviter toute confusion avec d'autres maladies présentes sur le territoire, il est nécessaire de les connaître et de préciser leurs similitudes et leurs différences d'expression avec la fièvre catarrhale ovine.

Afin d'éviter la dissémination accidentelle du virus par les transports d'animaux, le clinicien doit s'interroger sur les caractéristiques des mécanismes de virémie et d'immunité associés à la présence du virus de la fièvre catarrhale ovine chez les bovins ? Les conséquences de ces mécanismes immunitaires en terme de détection des malades par des analyses de laboratoire et de protection des animaux par la vaccination doivent être connues.

Des rappels sur l'historique de l'épizootie du virus de la fièvre catarrhale ovine sérotype 8, sur ses caractéristiques et sa pathogénie ainsi que sur la biologie du vecteur en Europe du Nord seront présentés dans une première partie.

Seront abordés ensuite les aspects épidémiopathologiques ainsi que les aspects immunologiques de l'infection des bovins par ce virus à l'échelle de l'individu et du troupeau.

Dans une troisième partie, les méthodes diagnostiques à connaître pour appréhender un cas de fièvre catarrhale ovine chez les bovins seront décrites, notamment les aspects du diagnostic différentiel et les analyses de laboratoire.

En dernier lieu, nous développerons la conduite à tenir pour un praticien découvrant un cas clinique de FCO à l'échelle de l'élevage, du Pays et de la Communauté Européenne.

I/ Fièvre Catarrhale Ovine: Présentation, Généralités

La fièvre catarrhale ovine (FCO) est une arbovirose classée en France dans la catégorie des maladies légalement réputées contagieuses (MLRC). Elle est inscrite sur la liste de l'office international des épizooties (OIE). La maladie est causée par un arbovirus disséminé par des insectes hématophages du genre *Culicoïdes*. Les espèces à la fois cibles et réservoirs du virus sont les ruminants et les camélidés.

I.1/ Historique

I.1.1. / Régions historiquement concernées

La FCO est décrite en 1881 pour la première fois en Afrique du Sud. Dès 1940, elle est décrite en Afrique centrale puis dans le *Bassin Méditerranéen* (Israël, Turquie, Syrie, Oman, Arabie Saoudite) et l'Asie (Inde, Chine, Pakistan, Japon, Indonésie, Malaisie). Elle est aujourd'hui présente en Amérique du Nord (USA, Canada), Amérique Centrale et Amérique du Sud (Mexique, Chili, Brésil, Guyane), en Australie et en Nouvelle Zélande. Les territoires d'outre mers français ont été concernés, notamment la Réunion entre 1974 et 1977.

Dans la majorité des cas, le virus est présent sur toutes les terres situées entre les latitudes 35°S et 40°N (figure 1). Actuellement, la forme enzootique de la maladie est la plus courante. Elle concerne une grande partie des troupeaux de zone tropicale et subtropicale. L'expression clinique aiguë de la maladie y est rare. [GIBBS et GREINER (1994); ZIENTARA *et al.* (2006)]

Figure 1: Répartition mondiale des sérotypes de la FCO.
Source : Bricq (2008)

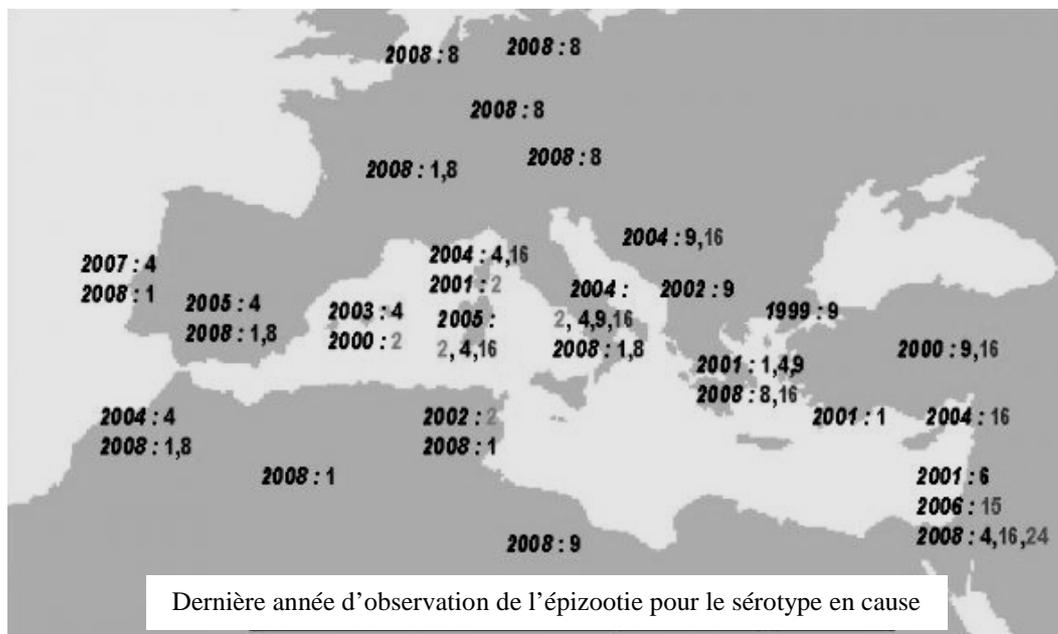


En 2006, l'Europe était indemne de FCO depuis 20 ans, excepté quelques incursions au Portugal et en Espagne (de 1956 à 1960), en Grèce (1979) et à Chypre.

Le virus (sérotypes, 2, 9, 4, et 16) se répand dans le *Bassin Méditerranéen* et persiste en 1999 touchant des populations auparavant indemnes en Grèce, en Bulgarie, en Tunisie et en Turquie. En 2000, la Tunisie, l'Algérie, l'Italie (Sardaigne, Sicile et Calabre), la Grèce, la

France (Corse), sont contaminées (figure 2). Les années suivantes, plusieurs épizooties ont lieu touchant tout le Sud de l'Europe. Les foyers sont jugulés par des vaccinations de masse dans les régions concernées. Elles empêchent le développement de nouvelles épizooties mais n'empêchent pas tout à fait la circulation virale dans les foyers. [BREARD *et al.* (2004a) ; GIBBS et GREINER (1994) ; MELLOR *et al.* (2008) ; ZIENTARA *et al.* (2006)]

Figure 2: Progression des sérotypes de FCO dans le Bassin méditerranéen entre 1998 et 2008. Source : Institut de l'Elevage *et al.* (2010)



L'arrivée du virus s'est accompagnée d'épisodes cliniques parfois sévères sur les ovins, les conséquences cliniques sur les bovins étant très rares. Par exemple, en Corse, aucune manifestation clinique chez les bovins n'a été rapportée suite à plusieurs épizooties successives impliquant les virus de la bluetongue (BTV) sérotypes 2, 4 et 16.

I.1.2/ Historique de l'épizootie européenne entre 2006 et 2010

Les données concernant l'évolution de l'épizootie de fièvre catarrhale ovine sérotype 8 sont récentes en raison de l'originalité de l'expression clinique de la maladie sur les troupeaux nord européens par rapport aux cas existant dans les zones tropicales. De plus, l'épizootie rapide de l'été 2006 a touché une population naïve tant pour le virus BTV 8 que pour les autres sérotypes existants. [MACLACHLAN et OSBURN (2008)]

Les causes initiales de l'introduction du virus de la FCO sérotype 8 aux Pays-Bas sont encore inconnues. Le virus, jusque là sub-saharien, aurait pu être amené à l'occasion d'importations légales ou illégales d'animaux (avec ou sans le *Culicoïde* infecté). Des souches vaccinales contaminées auraient pu intervenir (atténuation insuffisante...). Du vecteur infecté aurait pu être introduit en Europe du Nord : par le vent, par le transport de plantes, par transport aérien (avions)... [MINTIENS *et al.* (2008)].

I.1.2.1/ Episode 2006

- **17 août 2006** : premiers foyers de FCO déclarés dans le sud-est des Pays-Bas dans la zone de Maastricht limitrophe avec la Belgique et l'Allemagne. La figure 3 représente les taux de prévalence présents dans les différentes régions des Pays-Bas en 2007. On s'aperçoit que ceux ci sont plus élevés à proximité de la zone d'émergence de la FCO.
- **19 et 20 août 2006** : plusieurs foyers confirmés en Belgique et en Allemagne. Mise en place d'un périmètre interdit de 20 km autour des foyers, d'une zone de protection de 100 km et d'une zone de surveillance de 150 km.
- **26 août 2006** : identification du sérotype 8 du virus de la FCO (BTV-8).
- **30 août au 5 septembre 2006** : quatre élevages positifs en France à la frontière belge (un dans le Nord, trois dans les Ardennes). Seulement 4 animaux positifs sur 3000 sérologies effectuées : la prévalence est très faible.
- **Mi octobre** : pic d'incidence de FCO en Allemagne (Figure 4).

Figure 3: Pourcentage de cheptels positifs en FCO aux Pays-Bas en 2007. Source : Van Schaik et al. (2008)

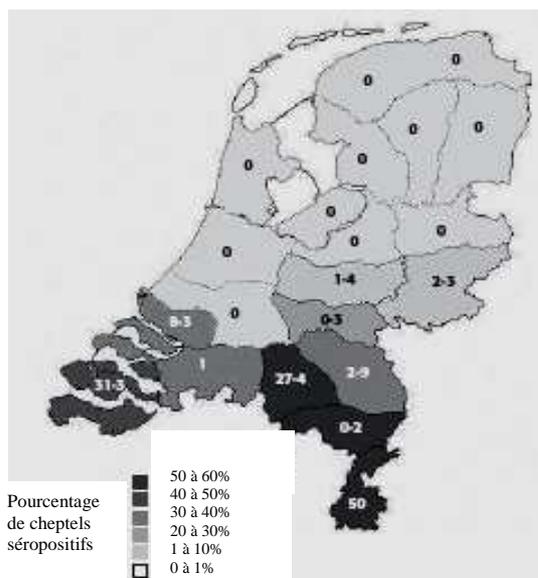
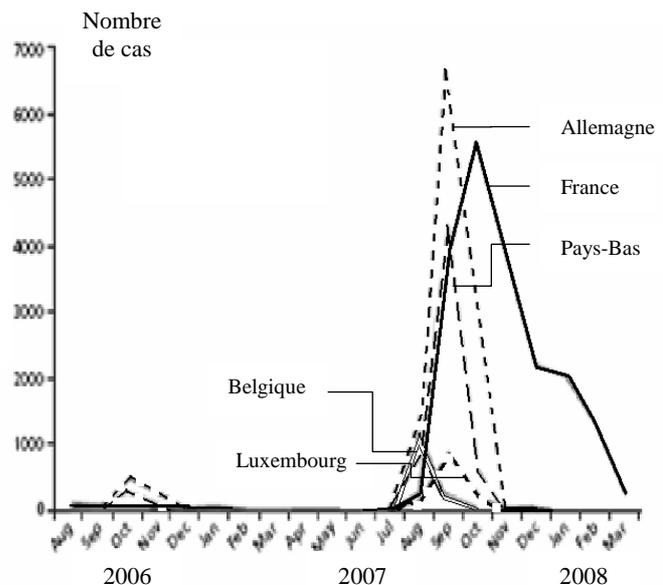


Figure 4: Incidence mensuelle des nouveaux cas de FCO en Europe d'août 2006 à mars 2008. Source : Hateley (2009)

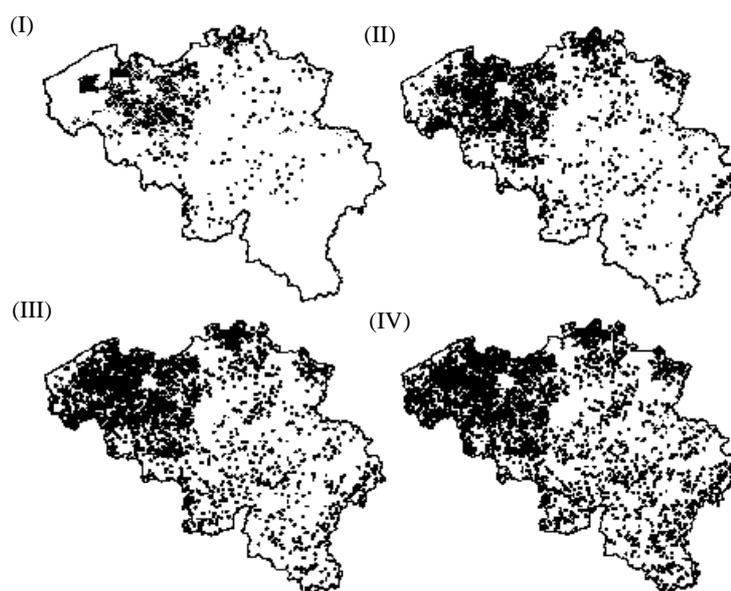


- **Bilan 2006**: 571 élevages bovins touchés en Allemagne, 309 élevages ovins, 6 élevages de cerfs, 3 élevages de mouflons. 1131 bovins (2,3% de la population), 590 ovins (6,03%) ont été infectés durant la saison estivale. 72 bovins et 221 ovins sont morts. [CONRATHS et al. (2009)]. 80% des troupeaux atteints avaient une morbidité comprise entre 0 et 25%. [ZIENTARA (2010)]
- **Au 30 janvier 2007** : 2100 foyers détectés dans le nord de l'Europe dont 1070 en élevage bovin : 458 foyers aux Pays-Bas, 695 en Belgique, 913 en Allemagne, 7 en France (plus 5 dus à des bovins en provenance de Belgique). [ZENON (2007)]
- **Hiver 2006-2007** : inactivité vectorielle... Pas de nouveaux foyers détectés.

I.1.2.2/ Episode 2007

- **28^{ème} semaine de 2007** : premiers cas de FCO rapportés en Belgique. [MÉROC *et al.* (2009)]
- **6 Juillet 2007** : premier cas de FCO en Allemagne.
- **27 juillet 2007** : premier cas de FCO en France.
- **17 août 2007** : premiers cas de FCO au Luxembourg.
- **Semaines 36-38** : premier pic d'incidence en Belgique pour les bovins (figure 4 et 5). Le taux d'infection des cheptels bovins du pays est supérieur à l'année précédente. Plusieurs raisons sont proposées :
 1. Taux d'infection de la population supérieur lié à une population réservoir plus importante que la première année et peut être une augmentation de la population vectorielle ;
 2. Une virulence plus élevée de la souche virale ;
 3. Une meilleure connaissance des signes cliniques par les acteurs de terrain.

Figure 5: Répartition des foyers de FCO en Belgique au premier septembre (I), au 1er octobre (II), au 1er novembre (III), et au 1er décembre 2007. (IV). Source : Méroc et al. (2009)



Les régions fortement touchées en 2006 le sont beaucoup moins en 2007 et inversement. Ceci pourrait correspondre à une immunisation protectrice des cheptels contre une réinfection lors d'un premier contact des animaux avec le virus.

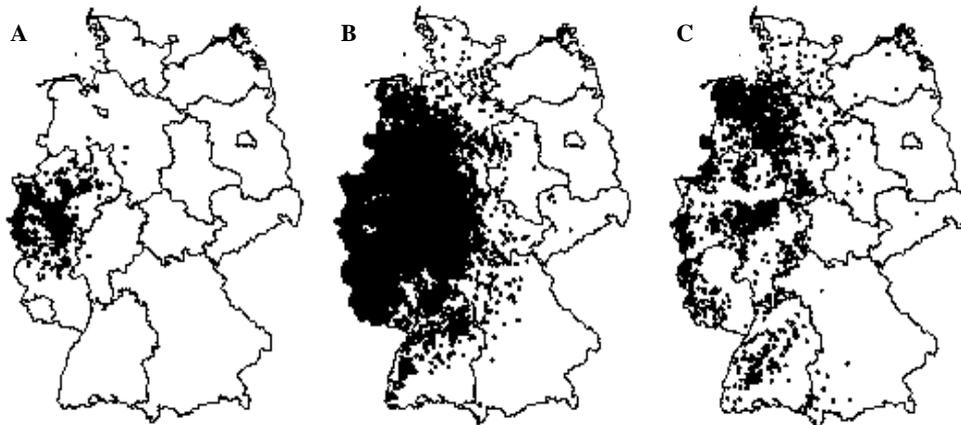
Le taux de cheptels bovins infectés par rapport aux cheptels ovins est très supérieur en 2007 (64,4% contre 42,7%). Ceci pourrait de même s'expliquer par une meilleure surveillance des cheptels bovins pour une maladie à signes cliniques souvent discrets (chute de production laitière surtout).

Le taux de mortalité fœtale a augmenté en 2007. Ceci a pu être mis en relation avec une augmentation de l'incidence de FCO chez les adultes. [MÉROC *et al.* (2009)]

- **22 septembre 2007** : premier cas de FCO au Royaume Uni. Décision d'abattage des animaux infectés inutile. 67 cas sont confirmés fin décembre 2007.
- **Bilan 2007** : en Allemagne (Figure 6), 26 772 bovins, 320116 ovins et 209 caprins ont été infectés. Le taux de létalité était de 13,1% chez les bovins et de 41,5% chez les ovins. [CONRATHS *et al.* (2009)]

Aux Pays-Bas, le taux de mortalité a été multiplié par 3,2 dans les petites exploitations des régions infectées par la FCO par rapport aux années précédant 2006. La chute de production laitière a entraîné une perte financière de 48€ en moyenne par vache pour une lactation de 305j. [VAN SCHAİK *et al.* (2008)]

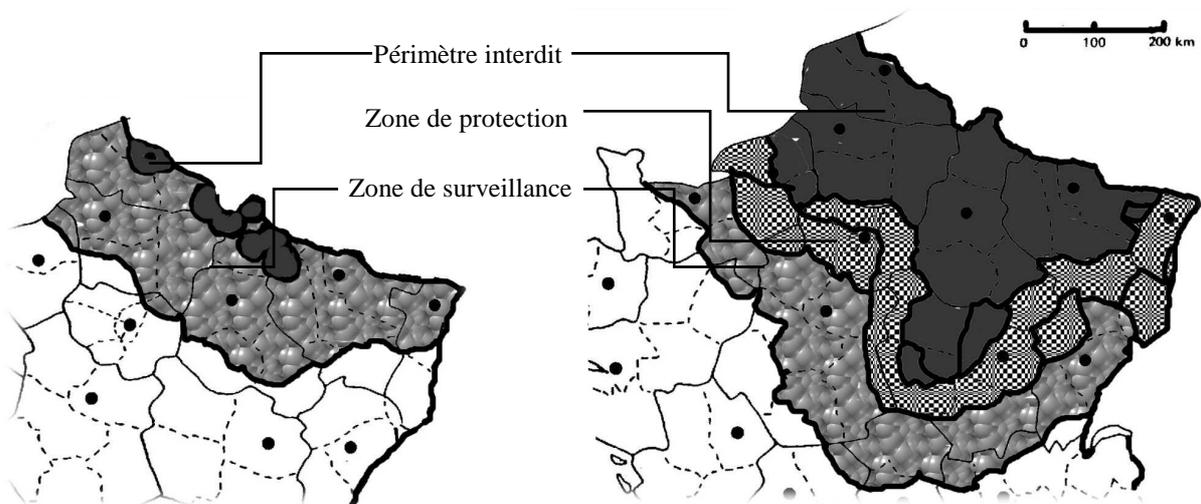
Figure 6: Progression de la FCO en Allemagne en 2006 (A), 2007 (B), et 2008 (C). Source: Conraths *et al.* (2009)



En France, plus de 14 000 foyers avaient été détectés fin 2007 sur 58 départements, avec un pic épidémiologique en octobre (Figure 3). La vitesse de déplacement du front du virus atteignait près de 50 km par semaine avec un taux d'infection de près de 70% des cheptels dans les premiers départements touchés (Figure 7). [ZIENTARA (2010)]

Au Luxembourg, 1315 cas avaient été déclarés à la fin de l'année civile.

Figure 7: Progression du front de FCO entre fin juillet et fin septembre 2007. Mise en place de zonages. Source: MAAP (2010)



Zonage en France au 30 juillet 2007

Zonage en France au 21 septembre 2007

I.1.2.3/ Episode 2008

- **Février 2008** : la détection fortuite par RT-PCR d'un cas de FCO anormalement précoce (contamination entre le 20 janvier et le 12 février 2008) en Allemagne remet en question la période d'inactivité vectorielle. [HOFFMANN *et al.*(2008)]
- **27 mars 2008** : premiers cas de FCO sérotype 8 en Italie.
- **28 mars 2008** : 28 cas confirmés dans l'est et le sud-est de l'Angleterre.
- **Mars à juin 2008** : campagne de vaccination de masse avant la période de pleine activité vectorielle. Suite à quoi l'incidence des cas a beaucoup diminué.
- **Bilan 2008** : en Allemagne, 1070 nouveaux cas toutes espèces confondues sont rapportés, principalement dans deux zones où la vaccination a été plus tardive (Figure 6). [CONRATHS *et al.* (2009)]

I.2/ L'agent infectieux

I.2.1/ Virologie

Le virus responsable de la fièvre catarrhale ovine (Bluetongue en anglais) est connu depuis 1905, année où il a été décrit pour la première fois.

L'agent de la fièvre catarrhale ovine est un virus nu de la famille des Reoviridae et du genre des Orbivirus. Il a une structure isocœdrique constituée de deux capsides contenant 10 segments d'ARN bicaténaire codant au moins 10 protéines (tableau 1). [HATELEY (2009) ; ZIENTARA *et al.* (2006)]

Tableau 1: Caractéristiques du génome du virus de la FCO. Source Albina *et al.* (2007)

Segments	Taille (en paires de bases)	Protéines	Masse molaire (kDalton)	Localisation	Nombre de molécule par virion	Fonctions ou propriétés
1	3954	VP1	149	Protéine mineure de la capside interne	10	*antigène du groupe *ARN polymérase
2	2926	VP2	111	Capside externe	180 (60 trimères)	*spécificité de type *antigène protecteur *ligand récepteur cellulaire *hémagglutinine
3	2776	VP3	109	Protéine majeure de la capside interne	120 (60 dimères)	*antigène de groupe
4	1981	VP4	76	Protéine mineure de la capside interne	20	*antigène de groupe *guanylyltransférase
5	1769	NS1	64	Protéine non structurale	0	*antigène de groupe
6	1638	VP5	59	Capside externe	360 (120 trimères)	*spécificité de type
7	1156	VP7	39	Protéine majeure de la capside interne	780 (260 trimères)	*antigène de groupe
8	1124	NS2	41	Protéine non structurale	0	*associée aux corps d'inclusion *fixe les ARN messagers
9	1046	VP6 VP6a	36	Protéine mineure de la capside interne	72	*antigène de groupe *fixe les ARN sb et db (hélicase)
10	822	NS3 NS3a	25572	Protéine non structurale	0	*glycoprotéine *libération des virions

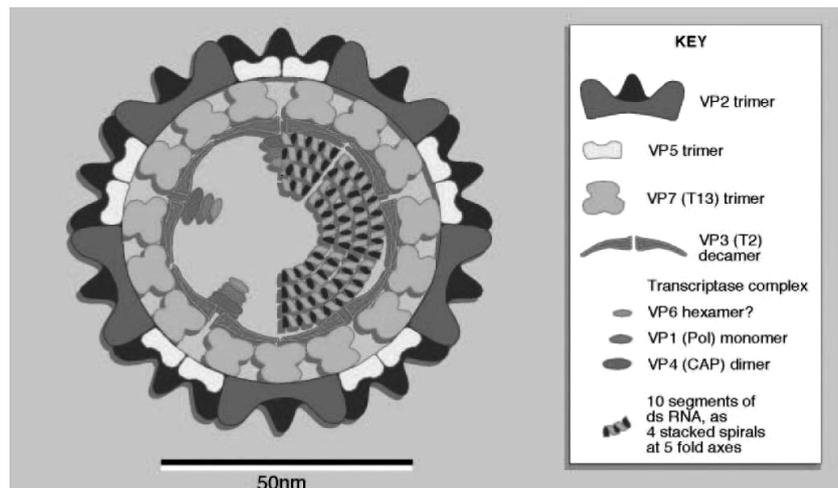
Sept des protéines formées sont structurales (VP 1 à 7). Les protéines VP7 et VP2 sont majoritaires (figure 8). VP1, 4 et 6 constituent la capsid interne. VP2 et 5 exclusivement constituent la capsid externe. [HATELEY (2009) ; SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

- VP2 (et VP5 dans une moindre mesure) est responsable de la variabilité antigénique du virus avec 24 sérotypes connus à ce jour. Un potentiel 25^{ème} sérotype de la FCO a été découvert en fin d'année 2007 dans deux troupeaux caprins de la région de Toggenburg en Suisse. Des études pour déterminer les caractéristiques virologiques et cliniques de ce virus sont en cours [CHAIGNAT *et al.* (2009)].

VP2 est codée par le segment 2 du génome viral. La moindre variation de séquence de ce segment se traduit par une variation antigénique du BTV. Les différences de séquences de nucléotides entre les différents variants peuvent aller de 29% (BTV 8 et BTV 18) à 59% (BTV 16 et BTV22). A l'intérieur d'un même sérotype, des différences importantes de codage de VP2 (jusqu'à 30%) peuvent être observées, ceci en fonction de l'origine géographique du virus. [MAAN *et al.* 2007]

La protéine VP2 est le responsable de la liaison aux récepteurs cellulaires, de l'hémagglutination et de la réponse immunitaire à l'aide d'anticorps spécifiques. La protéine VP2 possède une forte affinité avec certains composants des érythrocytes ; cette propriété joue probablement un rôle dans la liaison du virus avec les globules rouges.

Figure 8: Structure moléculaire du virus de la FCO. Source : Hateley (2009)



- VP5 est beaucoup plus stable que VP2, néanmoins quelques variations peuvent exister en fonction de l'origine géographique du virus. Cette protéine sert au relargage des protéines virales depuis le réticulum endoplasmique jusqu'au cytoplasme de la cellule infectée.
- VP3 et VP7 sont codées par un segment d'ARN stable conservé chez tous les virus BTV. Elles comportent des épitopes fortement antigéniques communs aux 24 sérotypes. De nature hydrophobe, elles jouent un rôle important dans l'intégrité du nucléoïde. Le complexe formé par ces deux protéines protège le génome viral en empêchant par exemple l'activation d'une réponse immunitaire par interféron de type I (ou α).

Les trois autres protéines formées sont non structurales (NS 1, 2 et 3). [DAL POZZO *et al.* (2009b)]

- ❖ NS1 est impliquée dans la formation des tubules lors de la réplication virale.
- ❖ NS2 joue un rôle dans la synthèse de l'ARN.
- ❖ NS3 participe à la libération du virus provenant de cellules infectées après multiplication.

Le virus est sensible au pH inférieur à 6 ou supérieur à 8. Il peut être détruit par la chaleur à partir de 50°C pendant 180 minutes ou 60°C pendant 15 minutes. Il est sensible aux désinfectants classiques. [VAN AERT *et al.* (2008)]

I.2.2/ Sensibilité et réceptivité d'autres espèces animales au virus de la FCO

I.2.2.1/ Espèces sensibles

La fièvre catarrhale ovine, historiquement spécifique des ovins dispose de nombreux réservoirs épidémiologiques. En effet, les bovins, et les caprins dans une moindre mesure se sont révélés être des espèces sensibles au sérotype 8 de la FCO. Ils sont donc capables d'héberger le virus, de le multiplier en supportant des manifestations cliniques de l'infection.

Des ruminants sauvages ont montré des signes cliniques dans des parcs zoologiques ainsi qu'en Amérique du Nord pour d'autres sérotypes de FCO et d'autres Orbivirus (cervidés, antilopes et mouflons). [SAILLEAU *et al.* (2006)]

En France, des signes cliniques de FCO ont été observés chez des ruminants sauvages présents dans différents zoos présents en zone d'épizootie du sérotype 8. [MAYER *et al.* (2007)]

En Belgique, dans un zoo, deux Lynx sont morts après une courte période de léthargie. A l'autopsie, les animaux étaient anémiés, ils présentaient une adénomégalie, des hématomes sous-cutanés, des pétéchies ainsi qu'une congestion, une infection et un œdème du poumon. Sur les deux animaux, les parois des vaisseaux musculaires étaient œdémateuses et inflammées. L'un des deux animaux était positif en virologie pour la FCO. Le sérotype 8 a été isolé. [JAUNIAUX *et al.* (2009)]

I.2.2.2/ Espèces réceptives

Certaines espèces de la faune sauvage sont capables de multiplier le virus de la FCO. Pour l'instant, aucun signe clinique n'a été mis en évidence chez celles-ci. On dit ces espèces réceptives, ce sont des réservoirs épidémiologiques du virus.

Parmi les ruminants sauvages, des analyses sérologiques d'épidémiologie [ROSSI *et al.* (2010)] ont montré une séroconversion sur plusieurs espèces. Ceci est un signe de réceptivité au virus. Les principales espèces montrant une séroconversion sont :

- le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) : prévalence de 40,9% en moyenne ;
- le daim (*Dama dama*);
- le mouflon méditerranéen (*Ovis gmelini musimon*) : prévalence de 2,1% en moyenne en France mais concentrés dans les milieux forestiers, tous les mouflons de montagne étaient négatifs. En Espagne la prévalence sur cette espèce avoisinait les 25 à 33% ;
- le bouquetin ibérique (*Capra pyrenaica*) : prévalence de 11% en moyenne en Espagne contre 3 bouquetins infectés sur 48 en Sardaigne.

Les études françaises d'épidémiologie ont permis de montrer que parmi certaines espèces de ruminants sauvages, la circulation virale était presque nulle :

- le chevreuil (*Capreolus capreolus*) ;
- le chamois (*Rupicapra rupicapra*) ;
- Le bouquetin (*Capra ibex*) ;
- L'isard (*Rupicapra pyrenaica*) : prévalence de 1,1% en moyenne.

I.2.3/ Mode de transmission du virus

La fièvre catarrhale ovine est historiquement considérée comme une maladie non contagieuse dont la transmission est uniquement vectorielle. Cependant, divers événements survenus lors de l'épizootie due au sérotype 8 du BTV en Europe du Nord tendent à montrer que d'autres voies de transmission sont possibles [THIRY *et al.* (2008)] :

- Transmission vénérienne.

Les mâles en infection aiguë et en période de virémie peuvent excréter du virus dans le sperme avec un titre viral qui suit celui du sang. L'infection pourrait donc se transmettre lors d'une saillie, par insémination artificielle ou lors de transfert d'embryons. [WRATHALL *et al.* (2006)]

- Transmission verticale.

Les données épidémiologiques répertoriées pendant le récent épisode de FCO démontrent que des veaux nés de mères vaccinées et négatives en RT-PCR, ont pu donner naissance à des veaux positifs en RT-PCR sur le sol anglais alors que l'épizootie n'avait pas encore gagné le territoire et que l'on était hors de la période vectorielle. [MENZIES *et al.* (2008)]

Dans une étude l'infection expérimentale de 16 vaches gestantes a confirmé la possibilité d'un passage transplacentaire du virus par naissance de veaux viropositifs présentant des signes cliniques de FCO. [BACKX *et al.* (2009)]

- Transmission horizontale.

Elle n'est pas formellement prouvée, néanmoins deux des mères vaches de l'étude de Menzies *et al.* (2008) seraient devenues positives en virémie (alors que les seuls animaux viropositifs étaient les veaux nés positifs et en saison d'inactivité vectorielle) probablement par ingestion de placenta. Un exemple d'infection de lynx eurasiens, dans un parc animalier par ingestion de veaux mort-nés existe en Belgique. Les mères des avortons étaient vironégatives dans un troupeau vironégatifs et hors période d'activité vectorielle. Il semblerait donc que dans ce cas précis, une combinaison de transmission verticale et horizontale ait eu lieu. [JAUNIAUX *et al.* (2009)].

Expérimentalement, chez des veaux nés vironégatifs, la buvée d'un colostrum provenant d'une mère infectée a entraîné une contamination orale chez un des veaux. [BACKX *et al.* (2009)]

I.2.4/ Pathogénie

Le virus de la FCO, reconnu pathogène essentiellement pour les ovins, a montré lors de l'épizootie à BTV-8 en Europe du Nord un tropisme important pour les bovins, chez lesquels il provoquait des signes cliniques parfois sévères. Nous allons décrire dans la partie suivante les mécanismes de pathogénie du BTV.

I.2.4.1/ Chez l'adulte

Après une inoculation sous-cutanée ou intraveineuse, le virus est d'abord détecté dans les nœuds lymphatiques et les cellules endothéliales des vaisseaux afférents au site d'injection. Ce sont les sites de réplication primaire du virus. S'ensuit une première phase de virémie caractérisée par une quantité de virus assez faible dans le sang. Pendant cette phase, le virus infecte des mononucléaires présents dans la circulation périphérique qui le véhiculeront. [DAL POZZO *et al.* (2009b) ; MACLACHLAN (1994) ; MACLACHLAN *et al.* (2009)]

Les sites de réplication secondaire sont la rate, les amygdales, les nœuds lymphatiques dans une moindre mesure et les poumons pour certains sérotypes. La réplication virale a lieu dans les cellules endothéliales des organes de réplication, elle est responsable d'une nécrose des endothéliums, d'une augmentation de la perméabilité des épithéliums vasculaires puis de l'apparition de thrombi (menant à des infarctissements vasculaires) entraînant la plupart des signes cliniques observés. [DAL POZZO *et al.* (2009b) ; MACLACHLAN (1994) ; MACLACHLAN *et al.* (2009) ; VERCAUTEREN *et al.* (2008)]

La seconde virémie est plus longue et avec une charge virale plus importante. Lors de celle-ci, le BTV est très étroitement lié avec la membrane plasmique de certaines cellules sanguines (érythrocytes et plaquettes), ce qui lui permet de coexister avec des anticorps spécifiques pendant plusieurs semaines. Ainsi les taux plasmatiques de virus sont relativement faibles alors que la quantité de virus lié aux cellules est importante et proportionnelle à chaque type de cellule présente dans le sang [DAL POZZO *et al.* (2009b)]. Les cellules matures circulantes semblent plus réceptives à une liaison avec le BTV que les précurseurs présents dans la moelle osseuse.

En laboratoire, de l'ARN viral peut être détecté dans les cellules sanguines par PCR jusqu'à 140 jours post infection, ce qui est proche du temps de vie d'un érythrocyte bovin (aucun lien de cause à effet n'a, pour l'instant, pu être établi). Cependant, la probabilité que la virémie dépasse 63 jours (9 semaines) est inférieure à 0.3% dans le cas d'une infection naturelle. [SINGER *et al.* (2001)]. La liaison étroite entre le virus et les hématies (ou lymphocytes non prolifératifs) par enclavement du virus infectieux dans les évaginations de la membrane plasmique ne permet pas la réplication virale. Elle est responsable de la contamination du vecteur lors de son repas sanguin. Le virus persiste dans l'insecte durant toute la vie de celui-ci. Il se multiplie dans ses glandes salivaires et est excrété dans la salive ce qui permet la contamination d'un nouvel individu. [MACLACHLAN (1994) ; MACLACHLAN *et al.* (2009)]

La sensibilité beaucoup plus importante des bovins au BTV8 par rapport aux autres sérotypes du BTV peut être expliquée de différentes manières :

- il est possible que la virulence du virus BTV 8 européen soit plus importante que celle des autres sérotypes [MACLACHLAN *et al.* (2009)] ;

- la population bovine touchée par l'épizootie était naïve, donc plus susceptible de développer des signes cliniques ;
- il a été proposé que l'expression des signes cliniques de la FCO chez les bovins s'apparente à une hypersensibilité de type 1, dépendant de la présence d'IgE signe d'une exposition récurrente au virus. Ceci pourrait expliquer la présence de cas cliniques dans une population infectée par le virus de façon enzootique [DAL POZZO *et al.* (2009b) d'après ANDERSON *et al.* (1987)].

Il est probable que les trois propositions soient conjointement retenues pour l'explication de l'ampleur et de la rapidité d'extension de l'épizootie débutée en 2006. [DAL POZZO *et al.* (2009b)]

1.2.4.2/ Passage transplacentaire

Ainsi que l'ont démontré de plusieurs études de terrain menées lors de l'hiver 2007-2008, le virus BTV 8 peut se transmettre par voie transplacentaire dans une proportion comprise entre 16,2% [SANTMAN-BERENDS *et al.* (2010)] et 33% [DARPEL *et al.* (2009)]. L'infection transplacentaire serait plus facile et donc plus fréquente dans le dernier tiers de gestation [DARPEL *et al.* (2009)]. Ce phénomène est rare pour un virus de la FCO. Pour d'autres sérotypes, une telle contamination avait pu être mise en évidence lors d'infection expérimentale mais rarement lors d'infection « naturelle ». Dans les zones d'infection enzootique, la proportion de veaux infectés pendant la gestation est d'ailleurs négligeable ou nulle. [MACLACHLAN (1994) ; MACLACHLAN *et al.* (2000)]

Certaines lignées virales, en s'adaptant *in vitro* à la croissance sur œufs embryonnés ou sur cultures cellulaires augmentent considérablement leur capacité à traverser le placenta. Ainsi, les lésions observées *in vivo* sur les fœtus et les veaux touchés par la FCO *in utero* se rapprochent des lésions observées en Californie et en Afrique du Sud lors d'utilisation de vaccins vivants atténués contre le virus. [MACLACHLAN *et al.* (2000) ; MACLACHLAN *et al.* (2009)]

Lors d'une infection naturelle par un virus, certains facteurs sont indispensables à une infection fœtale [MACLACHLAN *et al.* (2000)].

- Une virémie maternelle. Plus la charge virale est importante (par exemple lors de primo-infection en l'absence de défenses immunitaires préexistantes), plus le passage transplacentaire est probable.
- Un manque de maturité immunitaire du fœtus. Le placenta des grands animaux ne permet pas le passage d'immunoglobulines de la mère vers le fœtus. La mise en place de l'immunité fœtale avant la naissance est donc entièrement gérée par le fœtus lui-même. Un virus capable de traverser la barrière placentaire causera beaucoup plus de dégâts s'il le fait avant la mise en place des défenses immunitaires fœtales.
- Une sensibilité du fœtus aux effets délétères liés à une infection virale. Celle-ci est proportionnellement inverse au stade de gestation. Par exemple, les effets tératogènes ont lieu lors d'une infection survenant durant l'organogenèse. A ce stade, des lignées cellulaires à multiplication rapide, particulièrement fragiles et ciblées préférentiellement par de nombreux virus, sont majoritaires dans certains organes du fœtus.

Dans le cas de la FCO, la contamination *in utero* du fœtus pourrait s'effectuer par passage de monocytes infectés à travers le placenta ou par infection des cellules du

trophoblaste par passage viral direct. Aucune de ces hypothèses n'a pu être confirmée à ce jour.

1.2.4.3/ Teratogénicité

La tératogénèse est la genèse d'organes anormaux (anomalies du développement) pendant la croissance du fœtus durant la gestation.

Comme le montre une expérience menée par MacLachlan et Osburn (1983), les cellules indifférenciées du système nerveux central des ruminants sont particulièrement vulnérables à l'infection par le BTV.

Sept fœtus ont été infectés par une souche BTV-1 du virus de la FCO par inoculation directe dans l'utérus de la mère à 125 jours de gestation. Les fœtus ont été sortis par césarienne 4, 8, 12 et 50 jours après infection, deux sont nés à terme. L'étude comprenait deux témoins césarisés 20 et 50 jours après 125 jours de gestation.

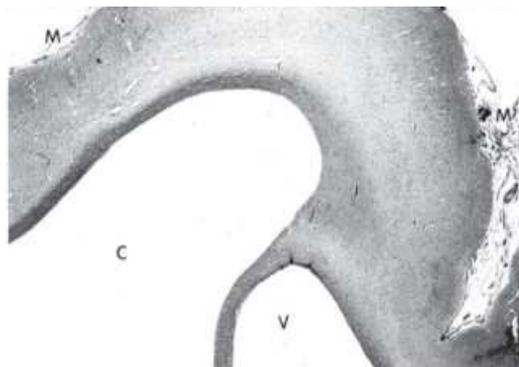
Tous les fœtus infectés ont montré soit une virémie (pour les césariennes effectuées 4, 8, 12, 20 et 50 jours post infection), soit une antigénémie (pour les césariennes effectuées 20, 50 jours post infection et les veaux nés à terme). Tous les veaux étaient normaux au moment de l'euthanasie, y compris au niveau comportemental pour les veaux à terme.

A l'autopsie, tous les cerveaux des veaux infectés étaient très friables. Des lésions flagrantes ont été mises en évidence sur la partie rostrale des hémisphères cérébraux. Le *septum pellucidum* de chaque cerveau était conservé mais beaucoup plus fin que la normale. Les autres structures ne paraissaient pas modifiées.

1. Histologiquement, les fœtus témoins étaient normaux.
2. Les fœtus sacrifiés à 4 et 8 jours post infection ont développé quelques agrégats de cellules mononucléaires dans les méninges. Tous les systèmes nerveux centraux de ces veaux étaient complets et les prélèvements effectués contenaient des cellules. Des vagues de migration cellulaire étaient présentes chez certains dans la zone intermédiaire.
3. Le fœtus de 12 jours post infection (et d'une façon plus importante le fœtus de 20 jours post infection) présentait une encéphalite nécrosante sévère, une méningite non suppurée ainsi que quelques lésions cavitaires dans les lobes frontaux des hémisphères cérébraux et occasionnellement dans la zone subventriculaire (Figure 9). Les marges des cavités étaient délimitées par une zone de nécrose cellulaire, elles contenaient des débris de nécrose, des érythrocytes extravasés ainsi que de nombreux macrophages dont certains phagocytèrent les hématies. Les zones de nécrose s'étendaient au reste de la zone intermédiaire et

Figure 9: Coupe histologique d'un cerveau hydranencéphale. Source: Mac Lachlan et Osburn (1983)

M : méninges, *C* : kyste sous-corticaux, *V* : ventricules latéraux.



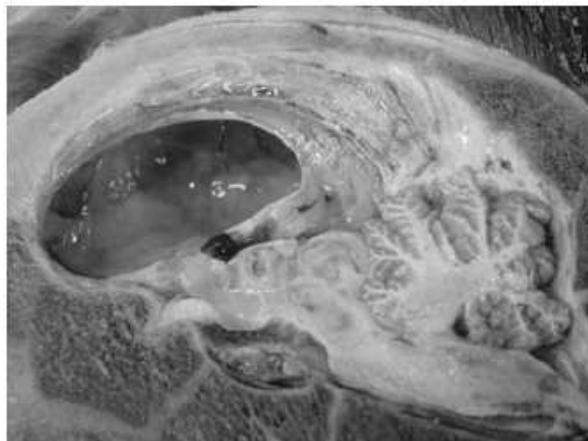
subventriculaire. Les rhombencéphale, diencéphale et mésencéphale présentaient les mêmes lésions que le reste du cerveau dans une moindre mesure. Par endroit quelques vaisseaux sanguins étaient obstrués par des thrombi, certains étaient le siège d'hémorragies. D'une façon générale, ils étaient particulièrement proéminents car doublés par de très grosses cellules endothéliales.

4. Le fœtus à 50 jours post infection ne présentait pas d'hydranencéphalie. Il est possible que l'âge d'infection ait été sous estimé et que le système nerveux central du fœtus n'était plus sensible au virus.

L'infection du fœtus *in utero* avant 125/130 jours de gestation est donc responsable de malformations de l'encéphale telles que l'hydranencéphalie (lésion la plus fréquente) et l'hypoplasie cérébelleuse (rare). Les malformations observées résultent de la destruction des précurseurs des cellules neuronales et gliales pour lesquelles le virus présente une forte affinité lorsqu'elles sont encore indifférenciées. L'infection des cellules par le virus entraîne une encéphalite souvent due à une vascularite, puis une nécrose cellulaire massive. Les lésions liées sont de type cavitaire dans la matière blanche sous corticale et cérébelleuse. [BELBIS *et al.* (2009) ; BUGHIN J *et al.* (2008) ; DAL POZZO *et al.* (2009b) ; MACLACHLAN *et al.* (2009) ; VERCAUTEREN *et al.* (2008)]

L'hydranencéphalie, très largement majoritaire (Figure 10), est caractérisée par une malformation du télencéphale : les hémisphères cérébraux sont absents alors que les structures profondes postérieures persistent (bulbe, cervelet, hypophyse). L'intérieur de la boîte crânienne ne comporte aucune empreinte de circonvolution cérébrale, laissant penser que le parenchyme cérébral a laissé place aux ventricules latéraux hypertrophiés. Lors du développement fœtal, l'hydrocéphalie est le plus souvent causée par une sténose de l'aqueduc mésencéphalique. [BELBIS *et al.* (2009) ; BUGHIN *et al.* (2009) ; VERCAUTEREN *et al.* (2008) ; WOUDA *et al.* (2008)]

Figure 10: Coupe transversale d'une boîte crânienne de veau hydranencéphale : aspect cavitaire de l'encéphale, le cervelet est normal. Source Vercauteren et al. (2008)



Les lésions cérébelleuses sont diverses et consistent en une aplasie ou une hypoplasie cérébelleuse. Elles résultent d'une abiotrophie corticale et peuvent être associées aux lésions encéphaliques précédemment citées. [MACLACHLAN (1994)]

Le tronc cérébral, siège des fonctions vitales de respiration, de l'activité cardiaque et de circulation, est rarement atteint, ce qui permet aux veaux hydranencéphales de survivre de

quelques jours à quelques mois (voire plus longtemps dans de rares cas). [BUGHIN *et al.* (2009)]

La concentration virale des encéphales analysés est soit faible, soit absente lors d'hydranencéphalie. Ceci indiquerait que l'infection a été très précoce pendant la gestation. [BUGHIN *et al.* (2009) ; MACLACHLAN et OSBURN (1983)]

Le BTV-8 constitue donc une exception parmi les virus de la FCO. En effet, c'est la seule lignée sauvage connue capable de passage transplacentaire et de teratogénicité importante. De plus cette caractéristique s'exprime essentiellement chez les bovins, ce qui est unique pour la maladie. Il faut noter que cette capacité à été démontrée aussi chez les ovins par Worwa *et al.* (2009).

I.2.5/ Survie hivernale du virus : Transhivernage ou « overwintering »

Nous avons vu que lors de l'épisode européen de FCO sérotype 8, les zones de propagation du virus se situaient bien plus au nord que lors des épisodes précédents tous sérotypes confondus. Nous avons aussi vu que les périodes de progression de la maladie étaient estivales et que la circulation virale disparaissait presque totalement en hiver pour recommencer au printemps. Par quels mécanismes le virus de la FCO « passe »-t-il l'hiver ?

Il existe plusieurs possibilités de mécanismes de persistance du virus en l'absence de vecteur compétent pendant l'hiver. [HATELEY (2009)]

Certaines des hypothèses émises sont liées aux caractéristiques du vecteur :

- Les *Culicoïdes* infectés en début d'hiver seraient capables d'hiberner et de relancer l'infection 90 à 120 jours après.
- Passage transovarien du virus lors de la diapause hivernale et contamination des œufs de *Culicoïdes* qui produiraient des insectes directement infectants. Ceci n'a pas pu être mis en évidence à ce jour.
- La faible population de *Culicoïdes* en activité l'hiver suffirait à maintenir la circulation du virus. La plupart des insectes capturés en hiver sous nos latitudes étaient des femelles nullipares (n'ayant pas pris de repas sanguin). Elles ne représentaient donc à priori aucun risque de transmission. On ne peut cependant pas exclure que certaines femelles porteuses du virus ayant déjà pondu puissent survivre à une saison hivernale complète. [MEISWINKEL *et al.* (2008)]
- Le réchauffement global du climat Européen permettrait une meilleure survie des *Culicoïdes*. [MELLOR *et al.* (2008)]

D'autres hypothèses existantes sont liées au processus infectieux chez l'hôte :

- Persistance de virus infectant dans une population réservoir. Des bovins infectés en fin d'automne hébergeraient du virus infectant, contamineraient des femelles nullipares de *Culicoïdes*, ce qui permettrait l'infection de nouveaux bovins. [MEISWINKEL *et al.* (2008)]
- Infection *in utero* de jeunes bovins qui, naissant virémiques, permettraient la reprise du cycle vectoriel. [MACLACHLAN *et al.* (2009)]

I.3/ Le vecteur

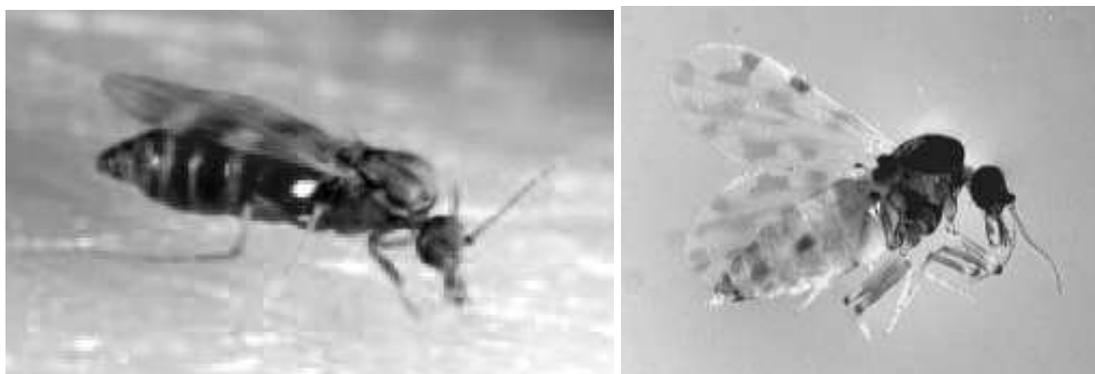
I.3.1. / Présentation et biologie

Le virus de la FCO est transmis par un diptère hématophage du genre *Culicoïdes*. Le vecteur majeur (et historique) de la maladie appartient à l'espèce *Culicoïdes imicola* (Figure 11). Originellement tropical, ce moucheron a récemment étendu sa distribution géographique (par exemple dans le Bassin Méditerranéen). D'autres *Culicoïdes* ont pu jouer un rôle mineur dans l'expansion de la maladie. Par exemple *C. variipeni* en Amérique du Nord, *C. insignis* en Floride et Amérique du Sud, *C. fulvus* et *C. wadaï* en Australie. [GIBBS et GREINER (1994) ; MELLOR *et al.* (2008)]

I.3.1.1/ Biologie

Les *Culicoïdes* se nourrissent en majorité de nectar, seules les femelles (dans un grand nombre d'espèces) sont hématophages. Chez 90% des espèces, le repas sanguin précédant la ponte est obligatoire. Les insectes piquent rarement en plein jour en plein soleil, mais plutôt, selon les espèces, à l'ombre, à l'aube ou le soir au coucher du soleil. *C. imicola* aurait des repas exclusivement nocturnes. Chaque ponte est précédée d'un repas sanguin 2 jours avant environ.

Figure 11: A gauche : Culicoïde train de piquer. Source : Williamson et al. (2008). A droite : Culicoïdes imicola. Source : Albina et al. (2007)



La hausse des températures entraîne une augmentation du nombre de repas sanguins, de la fréquence de ponte et de la taille de la population. Au-dessus d'un certain seuil, l'effet s'inverse tant pour les adultes que pour le développement larvaire dont chaque phase s'allonge. Des températures basses inhibent l'activité des adultes et le développement larvaire en dessous d'un seuil propre à l'espèce.

Les déplacements des *Culicoïdes* se font par vol actif sur de courtes distances (500m environ). Le vent peut par contre les déplacer sur de plus grandes distances.

Une seule ponte peut représenter entre 10 et 674 œufs selon des facteurs liés à l'espèce et aux conditions de vie. Les œufs, pondus au sol en milieu généralement humide, éclosent 2 à 8 jours après la ponte (sauf exception dans les pays nordiques). Le développement larvaire dure entre 2 semaines et 1 mois selon les conditions climatiques. Alors les insectes se transforment en nymphes, puis en adultes au bout de 2 à 10 jours.

Les imagos ont une longévité de 10 à 20 jours en moyenne mais il semblerait qu'exceptionnellement certains adultes puissent survivre 60 à 90 jours, surtout par basses températures. [CIRAD (2010) ; WALZER (2009)]

I.3.1.2/ Conditions à réunir pour avoir la capacité de transmettre un virus

Pour pouvoir s'infecter avec un virus et transmettre celui-ci à un hôte, permettant la dissémination de la maladie, le vecteur doit être en mesure de réunir certaines conditions [CIRAD (2010) ; WALZER (2009)] :

- le *Culicoïde* doit faire un repas sanguin sur un hôte virémique ;
- il doit être exposé au virus dans ses conditions naturelles de vie (les insectes capturés sur le terrain sont porteurs du virus) ;
- il doit être capable de transmettre le virus (le virus doit être présent dans les glandes salivaires de l'insecte) ;
- le virus doit survivre dans le vecteur en s'y multipliant ;
- le moucheron doit piquer un animal réceptif : le virus doit pouvoir s'y multiplier aussi.

La notion de compétence vectorielle reflète les notions évoquées ci-dessus pour l'insecte individuellement. Elle témoigne de la capacité de l'insecte à s'infecter, à amplifier et à transmettre le virus. Elle est mesurée en laboratoire par l'infection expérimentale de ruminants inoculés par les insectes auparavant gorgés de sang infecté dans des concentrations suffisantes.

La capacité vectorielle, elle, détermine la capacité d'une population de vecteur à transmettre seule la maladie. Elle tient compte de l'insecte dans son milieu, dans ses relations avec les individus de son espèce et de l'espèce hôte et des caractéristiques du virus transmis.

Pour pouvoir transmettre un virus, un *Culicoïde* doit donc être compétent et capable.

I.3.1.3/ Facteurs liés au vecteur influant sur la transmission du virus de la FCO

Si le vecteur est compétent, sa capacité à transmettre le virus va varier en fonction de certains paramètres environnementaux [HATELEY (2009)]:

- l'augmentation de la fréquence des repas des mouchérons ;
- l'accélération du cycle de reproduction des virus ;
- l'accélération de la réplication virale dans le moucheron ;
- l'augmentation du nombre de mouchérons compétents dans la population vectorielle ;
- l'implication d'espèces de moucheron vecteur plus nombreuses ;
- une température comprise entre 10 et 30°C.

I.3.2/ Originalité de l'aspect vectoriel en Europe du Nord

Il existe environ 120 espèces de *Culicoïdes* en Europe. Leur diversité décroît avec l'augmentation de la latitude. Sur quelques centaines de milliers de mouchérons prélevés en Europe du Nord, pas un seul spécimen de *Culicoïdes imicola* n'a été retrouvé. Il est donc certain que d'autres espèces sont capables de multiplier le virus et d'infecter des ruminants. Une étude a été menée aux Pays-Bas pour essayer de déterminer quel était le vecteur du virus de la FCO lors de l'épizootie de 2006-2007. Les espèces de *Culicoïdes* ont été comparées avec certains critères afin de déterminer si elles étaient des vecteurs potentiels. [CARPENTER *et al.* (2009) ; CIRAD (2010) ; MEISWINKEL *et al.* (2007) ; MEISWINKEL *et al.* (2008)]

1.3.2.1/ *Culicoïdes dewulfi*

D'après les réseaux de surveillance des insectes dans les régions touchées par le BTV8, d'autres *Culicoïdes* pourraient avoir un rôle dans la dissémination virale. Par exemple, *Culicoïdes dewulfi* a été isolé dans plusieurs régions des Pays-Bas. L'espèce représentait plus de 11% des *Culicoïdes* récoltés contre 0 à 6% des *Culicoïdes* récoltés sur la même période en Belgique [LOSSON *et al.* (2007)]. Elle était présente dans 71% des fermes récoltées, juste derrière *C. obsoletus* et *C. pulicaris*. Les prélèvements de *C. dewulfi* ont réagi positivement à l'identification virale du BTV-8 en RT-PCR. *C. dewulfi* croît exclusivement sur les matières fécales des équins et des bovins ; son taux de reproduction augmente en fin d'été et à l'automne, ce qui correspond aux pics d'incidence de la FCO dans les cheptels. En Angleterre, les taux d'infection des bovins les plus importants ont eu lieu dans des endroits où les *C. dewulfi* sont les plus nombreux. [CARPENTER *et al.* (2009)].

L'insecte possède un taux de reproduction de 40%, ce qui indique que son taux de survie est élevé et que les repas sanguins effectués sur le bétail sont nombreux et fréquents. Ces deux critères sont essentiels pour la réplication et la transmission du BTV. [MEISWINKEL *et al.* (2007) ; MEISWINKEL *et al.* (2008)]

1.3.2.2/ *C. obsoletus*/ *C. scoticus* (complexe *obsoletus*)

Les femelles de *C. obsoletus* et *C. scoticus* sont indifférenciables et donc regroupées dans un « complexe *obsoletus* ».

Certains des *C. obsoletus* récoltés aux Pays-Bas étaient positifs en RT-PCR pour le BTV-8. Ceci indique que plus d'une espèce d'insectes est impliquée dans la transmission du virus. Le complexe *obsoletus* est souvent le taxon dominant dans les fermes. Dans les lieux où la transmission du BTV est la plus intense, il représente souvent plus de 80% aux Pays-Bas et 83.7% en Belgique des *Culicoïdes* présents [LOSSON *et al.* (2007)]. De plus, 94% des fermes récoltées aux Pays-Bas hébergeaient *C. obsoletus*.

Comme *C. dewulfi*, le complexe *obsoletus* possède un taux de reproduction de 40% et une longue survie. Les individus appartenant à ce complexe sont fréquemment retrouvés dans les bâtiments d'élevage. Cette caractéristique a pu jouer un rôle important lors de l'épizootie de FCO sérotype 8 en Europe du Nord puisque les moucheron sont présents près des animaux, dans des conditions leur permettant peut-être de survivre à l'hiver. La biologie des *Culicoïdes* du complexe *obsoletus* en fait un deuxième vecteur potentiel. [MEISWINKEL *et al.* (2007) ; MEISWINKEL *et al.* (2008)]

1.3.2.3/ *C. pulicaris*

Dans certaines zones, *C. pulicaris* est le taxon dominant des récoltes, c'est un complexe de *Culicoïdes* qui comprend 6 sous espèces. Chacune de celles-ci possède des particularités qui l'écartent d'un rôle majeur dans l'épizootie de FCO sérotype 8 dans le nord de l'Europe (faible prévalence dans la population d'insectes ou population en nombre important hors du pic d'incidence de la FCO ou qui se nourrit préférentiellement sur des animaux à l'extérieur, selon les espèces). [MEISWINKEL *et al.* (2007) ; MEISWINKEL *et al.* (2008)]

I.3.2.4/ Survie hivernale du vecteur

Les récoltes de *Culicoïdes* ayant eu lieu l'hiver ont permis de démontrer que le nombre de vecteurs à cette période était très faible. De plus les insectes récoltés étaient des femelles nullipares (donc ayant peu de probabilités de transporter le BTV), souvent écloses à la faveur d'un adoucissement du temps. Dans l'absolu, le nombre d'insectes récoltés était trop faible pour permettre le cycle viral et la transmission du virus de la FCO. D'ailleurs, aucune séroconversion n'a été trouvée sur les bovins pendant cette période. Ceci semble prouver qu'il existe une période d'inactivité vectorielle due aux basses températures. [MEISWINKEL *et al.* (2008)]

Cependant, la réémergence du virus au printemps 2007 implique un transhivernage du virus. L'hiver 2006-2007 ayant été particulièrement doux dans certaines régions, certains auteurs se demandent si une persistance de population vectorielle infectieuse n'a pas été possible, surtout dans les bâtiments. [LOSSON *et al.* (2007)]

I.4 / Originalité de l'épizootie de fièvre catarrhale ovine sérotype 8 en Europe du Nord. Bilan

- La zone géographique touchée est située plus au nord que les régions historiquement à risque pour la FCO. De plus, l'émergence du sérotype 8 en Europe du Nord a créé la surprise puisqu'elle est en opposition avec les modèles épidémiologiques existant pour la FCO. Au lieu de se faire par migration vers Nord d'un sérotype méditerranéen, un sérotype inconnu dans la zone s'est répandu depuis le Nord vers le Sud.
- Le virus concerné, de sérotype 8, n'a jamais été isolé ni en Europe, ni dans le *Bassin Méditerranéen*. Il est présent en Afrique (Kenya, Nigeria et Afrique du Sud) et en Amérique du Sud. Le mode d'introduction en Europe du Nord est encore inconnu.
- Traditionnellement le virus BTV n'a d'expression clinique que chez les ovins très majoritairement, chez les bovins pour certains sérotypes, presque jamais chez les caprins. L'originalité du sérotype 8 de la maladie en Europe du Nord est d'entraîner une expression clinique beaucoup plus fréquente chez les bovins. Antérieurement, des formes cliniques dues au BTV-8 chez des bovins avaient été décrites en Afrique du Sud.
- Le vecteur traditionnel, *Culicoïdes imicola*, n'a pas été mis en évidence dans le foyer d'épizootie. De nombreuses autres espèces de *Culicoïdes* sont susceptibles d'avoir un rôle dans l'émergence et la dissémination du virus BTV 8 : *C. obsoletus*, *C. scoticus*, *C. dewulfi*. [MEISWINKEL *et al.* (2008)]

II/ Particularités épidémiocliniques et immunopathologiques de l'infection des bovins par le BTV-8

Comme nous l'avons vu, l'épizootie récente de FCO sérotype 8 en Europe du Nord était originale, concernant la zone géographique touchée, la teratogénicité du virus et l'espèce du vecteur. Nous avons vu aussi que le BTV-8 était susceptible de provoquer des signes cliniques sur les bovins. Nous allons donc aborder la clinique des bovins affectés par la FCO sérotype 8 (adultes ou jeunes) ainsi que les signes d'appel à retenir pour identifier la maladie et la réponse immunitaire de ces bovins face à l'infection virale.

II.1 / Clinique du troupeau. Aspects épidémiologiques

II.1.1/ Morbidité et mortalité

Dans une étude menée aux Pays-Bas en 2006 par Elbers *et al.* (2008a), pour 64% des cheptels étudiés (sans tenir compte de la taille du cheptel), seulement 1 ou 2 animaux présentaient des signes cliniques au cours d'une période allant de juin à décembre 2006. Pour 14% de ces troupeaux, aucun animal présent n'était malade. Cela représentait un taux de morbidité médian de 0,32% des animaux dans les troupeaux bovins infectés ce qui est relativement faible (3,2 fois moins important comparativement à l'espèce ovine pour cette étude). Pour les animaux cliniquement malades, les taux de guérison clinique étaient de 100% pour les bovins (contre seulement 50% des ovins), la guérison survenait environ 14 jours après l'apparition des premiers signes de maladie.

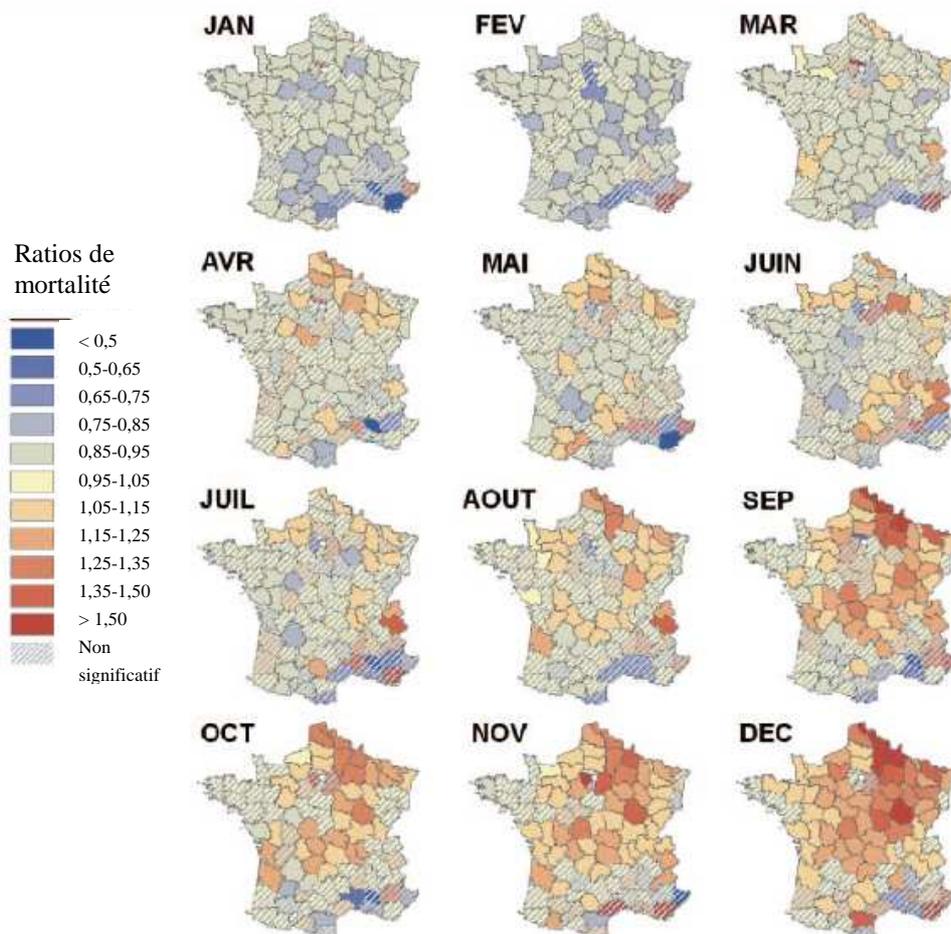
Plus au sud de l'Europe, les taux de morbidité variaient de 0,4 à 30% du cheptel. Il est souligné que parmi ces animaux, certains avaient subi une perte de poids tellement importante qu'ils étaient devenus des non valeurs économiques. [ZIENTARA *et al.* (2006)]

Dans le département de la Meuse [CALAVAS *et al.* (2010)], en 2007, 81 % des cheptels bovins avaient fait l'objet d'une suspicion clinique qui s'était confirmée lors de l'analyse sérologique dans 98% des cas. Dans les Ardennes, le même hiver, 61% des cheptels avaient fait l'objet d'une suspicion clinique et 99% des cheptels suspects de FCO avaient présenté un animal positif par analyse sérologique. Si l'on considère les individus, plus de 8 bovins sur 10 ayant fait l'objet d'une analyse sérologique étaient positifs dans la Meuse, contre 99% dans les Ardennes, ce qui portait la morbidité de la maladie dans ce département entre 2,4 et 2,8%, la mortalité entre 0,14 et 0,18% et la létalité entre 5,2 et 8,6%. [LE GAL *et al.* (2008)]

Dans l'étude menée par Elbers *et al.* (2008a), la médiane de mortalité était de 0% pour la population bovine à risque, ce qui était vérifié dans 85% des troupeaux. Cependant 14% des cheptels enregistraient 1 ou 2 décès, ce qui était 20 fois moins important que chez les ovins. Dans une lettre publiée en 2007, Szmargd *et al.* estimaient la mortalité du BTV-8 au nord de l'Europe en 2007 entre 0 et 0,18% (France et Belgique). La létalité variait entre 0 et 4,9% dans ces mêmes pays avec un intervalle de confiance de 95%. Les taux de mortalité et de létalité du Luxembourg et des Pays-Bas oscillaient dans la fourchette décrite précédemment.

En France, [PERRIN *et al.* (2010) Figure 12] les mortalités observées se situaient dans les limites de l'intervalle prévu dans 95,2% des cas, les écarts enregistrés correspondant le plus souvent à des déficits de mortalité par rapport aux moyennes habituelles. Lors du second semestre, les écarts significatifs étaient majoritairement en excès (83% de 1 161). Les excès de mortalité les plus précoces avaient touché d'abord les départements du nord et du nord-est. L'excès relatif de mortalité le plus élevé concernait les veaux de 1 à 2 mois (+16%), puis les animaux de plus de 10 ans (+13%). Les veaux de moins de 7 jours avaient subi l'augmentation de mortalité brute la plus importante, soit 43% des surmortalités observées. La méthode employée dans cette étude ne permet pas de mettre en relation directe l'importance des écarts observés et la FCO. Mais la concordance des sites de surmortalité et des régions touchées par la FCO amène à s'interroger. L'Institut de l'Élevage a donc mené en 2008 une étude complémentaire qui a permis d'associer les surmortalités observées au BTV-8, précisant que différents facteurs alimentaires et économiques ont pu également jouer. Cette surmortalité toucherait surtout les jeunes animaux. [MOUNAIX *et al.* (2008)]

Figure 12: Ratios mensuels de mortalité par département en 2007 en France
(Nombre de mortalités observées sur le nombre de mortalités attendues).
Source Perrin *et al.* (2010)



Chez les ovins, il est bien connu que l'infection par le virus de la FCO entraîne une immunodépression permettant la résurgence de maladies opportunistes (parasitisme par exemple) [GOURREAU *et al.* (2006)]. Ce mécanisme n'est pas rapporté chez les bovins mais son existence pourra influencer sur les estimations de morbidité et de mortalité selon qu'on les prend ou non en compte.

II.1.2/ Population concernée par l'expression clinique de la FCO

L'étude précédente a démontré que la FCO provoquait une mortalité très augmentée sur les jeunes veaux, alors que celle des adultes n'était quasiment pas influencée. On peut néanmoins se demander si des différences de sensibilité au virus existent chez les adultes.

Dans leur étude aux Pays-Bas, Elbers *et al.* (2008a) se sont intéressés à la question. Dans les fermes laitières avec ou sans activité complémentaire (naissieur et/ou engraisseur de races laitières ou à viande...), les seuls bovins exprimant cliniquement leur infection par le virus BTV 8 étaient des femelles en production laitière ou des mères allaitantes suitées. Dans les exploitations allaitantes avec ou sans activité complémentaire, seules les mères suitées exprimaient la maladie. [ELBERS *et al.* (2008a)]

Il semblerait donc que les animaux en « activité » (lactation, reproduction) soient plus sensibles que les autres au virus de la FCO sérotype 8.

II.2 / Signes cliniques chez les adultes

II.2.1/ Signes cliniques généraux

Lors de l'inoculation du virus à des veaux sains, le premier signe clinique observé (retrouvé lors d'infections accidentelles) est la fièvre [DAL POZZO *et al.* (2009a)]. Celle-ci survient le premier jour post infection et peut diminuer ou disparaître pour augmenter à nouveau entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour post infection. Elle peut être rapprochée du processus de dissémination du virus en deux phases : une première phase de circulation virale locale aboutissant à la contamination des organes sites de réplication virale primaire et secondaire (système lymphoïde), puis une seconde phase virémique une semaine plus tard. Lors d'infection naturelle, le premier pic d'hyperthermie passe très souvent inaperçu ou n'existe pas en raison de la plus faible charge virale inoculée. Sur le terrain, l'hyperthermie, quand elle existe, est fugace à environ 40°C de moyenne [CALAVAS *et al.* (2010) ; ELBERS *et al.* (2008b) ; MAYER *et al.* (2007)] et peut monter jusqu'à 42°C [ZIENTARA *et al.* (2006)]. La période d'incubation la précédant est de 6 à 8 jours en moyenne mais elle peut durer de 2 à 18 jours.

Chez la majorité des bovins l'expression clinique de la FCO se limite à cette courte période d'hyperthermie.

Les animaux développant des signes cliniques plus importants peuvent présenter lors de la phase virémique une dysorexie ou une anorexie entraînant rapidement une perte de poids importante et une émaciation dans les cas les plus graves [CALAVAS *et al.* (2010) ; ELBERS *et al.* (2008b)]. Dans certains cas les animaux peuvent développer une dyspnée assez importante liée à un œdème pulmonaire (figure 13). [MACLACHLAN *et al.* (2009)]

Lors d'infection de troupeaux laitiers, les éleveurs ont pu noter l'existence d'une forte chute de la production laitière et ce même en l'absence de signes cliniques majeurs. Les performances zootechniques atteintes lors de l'apparition de la maladie (production laitière, poids vif et GMQ) mettent plusieurs semaines à revenir à la normale après guérison des lésions (4 à 8 semaines chez les bovins), ce qui entraîne une répercussion économique importante pour les élevages infectés. [ELBERS *et al.* (2008b)]

La fonction musculaire peut être touchée avec l'apparition d'une raideur dans les membres et, dans les cas extrêmes, d'une nécrose musculaire. L'association de ces lésions et des lésions cutanées exposées ci-après entraîne l'apparition d'une douleur importante dans la région déclive des membres, se traduisant souvent par une difficulté à se lever, à se déplacer, par l'apparition de boiteries sévères et aiguës puis d'une prostration. [CALAVAS *et al.* (2010)]

L'observation expérimentale et clinique des bovins touchés par la fièvre catarrhale ovine a permis de mettre en évidence de multiples œdèmes répartis sur le nez et le mufle, sous l'aube (figure 14), sur le bas des membres et parfois sur la mamelle (14 à 19% des cas). Ces lésions seraient dues à l'augmentation de la perméabilité vasculaire causée par le virus. [DAL POZZO *et al.* (2009a) ; MAYER *et al.* (2007)]

Dans quelques cas minoritaires, les animaux restent en décubitus, leur état général se dégradant progressivement jusqu'à la mort. Il faut noter que lors de l'infection, l'état nutritionnel (sous nutrition, parasitisme), immunitaire (maladie concomitante, lactation, gestation...) et la présence de stress pour l'animal atteint influencent très fortement la gravité de la maladie.

Figure 13: Emaciation chez des bovins atteints de FCO. A gauche: chez une génisse Prim'Holstein. Au centre: amaigrissement rapide chez un jeune. A droite : veau atteint dès 3 semaines. Source: Bosquet (2007)



Figure 14: Bovin charolais atteint de FCO. A gauche: congestion de la muqueuse oculaire et épiphora. Source : Du Terrail (2008). Au milieu : érythème périoculaire, congestion des muqueuses et larmoiement. A droite : congestion oculaire, croûtes périoculaires, procdence de la troisième paupière avec modification du regard. Source : Bosquet (2007)



Figure 15: Jetage séreux et irritation du mufle sur un bovin atteint de FCO. Source: Albina et al. (2007)



Figure 16: Bovin atteint de FCO: œdème de l'auge et larmoiement. Source: Bosquet (2007)



II.2.2 / Lésions cutanéomuqueuses

Lors d'infection expérimentale, la première réaction observée est oculaire (dans 30% des cas en moyenne): les animaux présentent un larmoiement bilatéral discret les premiers jours post infection, celui-ci s'intensifie durant la première semaine pour devenir abondant avec une composante muco-purulente accompagnée d'une conjonctivite plus ou moins sévère (figure 15) et d'un écoulement nasal bilatéral séreux ou purulent (dans 18 à 50% des cas) (Figure 16) [DAL POZZO *et al.* (2009a)]. Lors de l'épizootie de 2006, ont pu être observés une exophtalmie et un strabisme divergeant [MAYER *et al.* (2007)].

Les observations cliniques effectuées en Europe depuis 2006, ont permis de mettre en évidence une congestion, des ulcères et des croûtes sur la muqueuse nasale, les narines et les lèvres dans 12 à 50% des cas (Figure 17). Dans les cas avancés les lésions peuvent devenir ulcéreuses, nécrotiques, croûteuses, voir purulentes sur le mufle et les naseaux. [CALAVAS *et al.* (2010) ; DERCKSEN et LEWIS (2007) ; ELBERS *et al.* (2008b)]

Expérimentalement, une congestion de la muqueuse buccale et une sialorrhée sont observées, évoluant soit vers l'apparition de pétéchies (le plus souvent), soit vers l'apparition de vésicules se rompant pour former de multiples ulcères sur la face interne des lèvres supérieures et inférieures [DAL POZZO *et al.* (2009a)]. Ces lésions sont beaucoup plus rares sur le terrain [MAYER *et al.* (2007)], elles touchent souvent des animaux dont l'atteinte est forte. Les ulcères guérissent rapidement avec formation d'une croûte 9 jours post infection. De nouvelles petites ulcérations rondes peuvent réapparaître à la jonction cutanéomuqueuse des lèvres. Lors d'infection sauvage, les ulcères peuvent concerner l'ensemble de la cavité buccale (la langue, les gencives, surtout derrière les incisives et sur le bourrelet incisif), ils entraînent une douleur vive se traduisant par une salivation importante (Figure 18), voire des difficultés à la déglutition pouvant être une des causes de la dysorexie/ anorexie observée. La cyanose de la langue observée chez les ovins, laquelle a donné son nom à la maladie (bluetongue), est rare chez les bovins. [CALAVAS *et al.* (2010) ; ELBERS *et al.* (2008b) ; MAYER *et al.* (2007)]

Lors d'infection expérimentale de veaux sains, dès la première semaine post infection, une inflammation de la couronne est remarquée, s'aggravant rapidement en même temps qu'apparaît un œdème superficiel de la couronne, du boulet et du paturon (Figure 19) [DAL POZZO *et al.* (2009a) ; DERCKSEN et LEWIS (2007) ; ELBERS *et al.* (2008b)]. Dans les cas les plus graves observés lors de l'épizootie de 2006, une hémorragie sous-unguéale associée à de l'œdème des parties déclives peut aboutir à une exongulation. [MAYER *et al.* (2007)]

Sur les femelles adultes, on peut remarquer une hyperhémie entraînant un érythème des trayons dans 7 à 21% des cas, évoluant le plus souvent vers une érosion ou une ulcération de la peau du trayon qui a tendance à se crevasser (Figure 21). [DERCKSEN et LEWIS (2007) ; ELBERS *et al.* (2008b) ; MAYER *et al.* (2007)]

Des signes cutanés peuvent apparaître chez certains individus 2 à 3 semaines après le début des autres signes. Le pelage des adultes est altéré avec apparition d'un poil piqué ou en brosse sur de larges plaques (figure 20). Des lésions nécrotiques peuvent apparaître sur la peau du dos et de l'attache de la queue, surtout dans les zones de peau non pigmentée. Une fois sèches, les zones de nécrose se détachent en lambeaux.

Figure 17: Mufles de bovins charolais atteints de FCO : A gauche: lésions des muqueuses nasales et buccales. Source : Du Terrail (2008). Au milieu : congestion du mufle et desquamation. Source : Derksen et Lewis (2007). A droite : érosions et croûtes. Source: Williamson et al. (2008)



Figure 18: Cavités buccales de bovins atteints de FCO. A gauche : ptyalisme. Source: Derksen et Lewis (2007). Au milieu : ulcères des gencives et de la lèvre supérieure. Source: Albina et al. (2007). A droite: ulcération de la cavité buccale. Source: Derksen et Lewis (2007).



Figure 19: Sabots et couronnes de bovins atteints de FCO. A gauche : congestion et rougeur de la corne. Source : Du Terrail (2008). Au centre : lésions coronaires inflammatoires. Source: Williamson et al. (2008). A droite: inflammation et œdème coronaire. Source : Derksen et Lewis (2007)



Figure 21: Ulcérations linéaires des trayons chez une vache atteinte de FCO. Source : Derksen et Lewis (2007)



Figure 20: Poil en brosse sur les zones blanches d'un bovin atteint de FCO. Source: Bosquet (2007)



II.2.3/ Impact de la FCO sur la reproduction

II.2.3.1/ Chez la femelle

Une étude menée par l'Institut de l'Élevage sur l'épizootie de 2007, sur les bases de données nationales (système d'information géographique (SIG) foyers de FCO déclarés), visait à établir la probabilité d'une relation entre des baisses de performance en élevage laitier et l'épizootie de FCO de la même année. Les élevages allaitants n'ont pas été retenus pour l'étude en raison du faible nombre d'élevages pratiquant l'insémination artificielle (IA) et de l'emploi fréquent de la monte naturelle en cas d'échec de l'IA ce qui fausse les données. [MOUNAIX *et al.* (2008)]. L'étude rapporte que le nombre moyen d'IA par vache serait supérieur dans les élevages foyers par rapport aux élevages indemnes. Le taux de non retour après la première IA (un non retour indique que la première IA d'une femelle n'a pas été suivie par une deuxième IA, la femelle est présumée gestante) serait toujours inférieur dans les élevages foyers. La baisse de succès d'IA atteindrait 6% à 56 jours et 12% à 90 jours post-IA chez les vaches. Il est, de plus, probable qu'à l'échelle de l'élevage, les plus grandes chutes de performance de la reproduction concernent des élevages effectuant la majorité de leurs IA à l'automne pendant le pic d'incidence de la FCO. Or, la majorité des élevages de l'étude mènent leurs IA entre décembre et février pour produire un lait d'hiver. L'impact de la maladie serait alors peut-être sous estimée dans cette étude.

L'hyperthermie accompagnant un épisode clinique de FCO aurait des effets non négligeables sur la reproduction. En effet, une augmentation de la température interne influe sur les taux d'hormone circulants, la qualité des gamètes et le développement précoce de l'embryon. Les effets attendus sont très proches de ceux entraînés par un stress thermique. Les autres phénomènes dus à la pathogénie du virus permettant d'expliquer une baisse de la fertilité des femelles sont encore mal connus.

Les principales manifestations génitales de l'infection chez la femelle sont :

- allongement de l'intervalle vêlage –fécondation ;
- un taux de réussite en première IA détérioré ;
- un accroissement de l'âge au premier vêlage.

Les effets d'une infection par le virus du BTV chez la femelle peuvent être visibles pendant une durée correspondant au cycle de production des gamètes, soit 60 à 90 jours.

II.2.3.2/ Chez le mâle

Alors que chez le bélier, les baisses de performance de reproduction sont majeures [KIRSCHVINK (2008)] on a pu noter, chez les taureaux en période de monte, une infertilité transitoire d'une durée de 6 à 8 semaines.

Une des explications possibles est que l'hyperthermie sévère au moment de l'infection altérerait la qualité de la semence. L'examen de la semence montre des modifications telles que l'oligospermie, l'azoospermie, la tératospermie, l'asthénospermie et la nécrospermie. La période de spermatogenèse nécessaire pour retrouver une fertilité normale suivant l'épisode d'hyperthermie allongerait d'autant l'infertilité transitoire (61 jours en moyenne chez le taureau).

Une autre explication résiderait dans les lésions testiculaires principalement vasculaires (voir cycle de réplication viral dans les cellules endothéliales, dont les cellules vasculaires) engendrées par le virus. [OSBURN (1994)]

Les mâles en phase aiguë de l'infection peuvent excréter du virus dans leur sperme. En effet, un éjaculat sur trois environ contient des traces d'ARN viral et un sur dix contient du virus infectant. L'excrétion virale est directement corrélée à la charge virale sanguine. L'examen des spermatozoïdes montre qu'ils ne sont pas directement contaminés par le virus contrairement aux cellules immunitaires excrétées avec l'éjaculat. Ce phénomène représente une voie de contamination lors de la saillie, mineure lors d'épizootie, mais qui peut avoir une importance non négligeable lors d'enzootie.

Une étude menée dans l'hiver 2008-2009 dans le sud de la France (Aveyron et Pyrénées Orientales) sur 26 taureaux vaccinés contre les sérotypes 1 et 8 de la FCO depuis plus de 2 mois visait à mesurer l'impact de l'infection par le BTV (sérotypes 8 et 1 non différenciés) sur la fertilité des taureaux. [SICARD *et al.* (2009)]

Les animaux ont tous subi une inspection et palpation des organes génitaux, une récolte de sperme par électroéjaculation, une évaluation précise de la qualité du sperme ainsi que des prélèvements sanguins sur tube sec et EDTA en vue d'une sérologie et virologie FCO. La sérologie visait à trouver des anticorps à la fois dirigés contre une protéine non structurale du virus (n'entraînant pas de réponse immunitaire vaccinale) et contre la protéine VP7 (présent chez les animaux infectés naturellement et chez les animaux vaccinés).

Sur les 26 taureaux :

- 4 présentaient une anomalie de l'appareil génital : une hypoplasie du testicule gauche, un fibropapillome de la verge, une hyperkératose scrotale et un abcès du scrotum, avec une détérioration de la qualité du sperme pour ces deux dernières pathologies. Ce manque de qualité du sperme ne peut être, de façon sûre, rattaché à une infection par le virus de la FCO car les deux lésions risquent d'entraîner un défaut de thermorégulation pouvant être à lui seul à l'origine d'une modification de la spermatogenèse ;

- 3 éjaculats étaient de mauvaise qualité, deux des taureaux concernés ont été infectés par le virus de la FCO mais n'étaient plus porteurs du virus au jour de l'examen (sérologie positive, virologie négative) ;

- 2 taureaux n'ont pas pu être récoltés ;

- 18 taureaux ont présenté des anticorps issus d'une infection naturelle par le virus BTV, 6 taureaux ne présentaient qu'une immunité vaccinale et 2 taureaux ne possédaient pas d'anticorps vaccinaux malgré leur vaccination préalable (raison inexplicée) ;

- 8 taureaux étaient positifs en PCR avec une qualité d'éjaculat normale. En l'absence de mesure de Ct ceci ne permet pas de conclure à une virémie active, surtout en période de non circulation du vecteur.

En l'absence de recherche de virus dans le sperme, au vu du caractère ponctuel dans le temps de cette étude réalisée en période de non circulation du vecteur, il est difficile de conclure à l'implication du virus de la FCO dans une infertilité transitoire. Cependant, l'infertilité transitoire décrite dans d'autres études suite à une infection par le virus BTV [OSBURN (1994)] ne semble pas se prolonger plus de quelques mois. Ainsi des taureaux virémiques infertiles ne seraient pas à écarter de la reproduction et pourraient être réutilisés après des examens de contrôle quelques semaines plus tard.

II.2.4/ Essai de typologie de la clinique chez les adultes

Une étude sur la clinique de la FCO menée sur 3322 bovins de la Meuse et des Ardennes en 2007, après dépouillement d'enquêtes menées sur le terrain, a permis de dégager des formes cliniques liées à la maladie. [CALAVAS *et al.* (2010)]

Sur les 14 signes cliniques proposés dans le questionnaire, 6 ont été retrouvés chez plus de quatre bovins confirmés sur 10 :

- signes généraux : DEPRESSION, AMAIGRISSEMENT et HYPERTHERMIE
- signes plus spécifiques : JETAGE, IRRITATION DU MUFLE, RAIDEUR DES MEMBRES

En fonction des signes cliniques observés, 6 groupes de bovins ont pu être dégagés. Les différentes « formes » cliniques apparaissent dans le tableau 2 par ordre d'importance en fonction du nombre de bovins concernés.

Tableau 2: Typologie de la clinique de la FCO, définition de 6 formes cliniques.

D'après Calavas *et al.* (2010)

Ordre de fréquence	Dénomination de la forme clinique	Caractéristiques générales	Symptômes et lésions présentes	Symptômes et lésions absentes
1	Forme « classique »	La fréquence d'apparition des signes cliniques est calquée sur celle retrouvée dans l'analyse	<u>Présence de</u> : Jetage, irritation du mufle, raideur des membres, dépression, amaigrissement et hyperthermie	<u>Absence de</u> : Symptômes pulmonaires et œdème de la face
2	Forme « Podale »	Lésions centrées sur le système locomoteur. Moins de signes cliniques au niveau de la bouche et de la tête	<u>Forte fréquence de</u> : Dépression et raideur des membres, lésions podales <u>systématiques</u>	<u>Faible fréquence de</u> : œdème de la face, ptyalisme, lésions et congestion buccale
3	Forme « Pulmonaire »		<u>Systématique</u> : Atteinte Pulmonaire. Forte fréquence d'hyperthermie	<u>Faible fréquence de</u> : Signes cliniques au niveau de la bouche et de la tête
4	Forme « Généralisée »	Il s'agit d'une forme grave, caractéristique de la maladie	<u>Systématique</u> : Œdème de la face. Forte fréquence de signes pulmonaires, de raideur des membres, d'hyperthermie et de dépression	
5	Forme « de type Coryza »	C'est celle qui se rapproche le plus de la forme classique historique de la maladie	<u>Forte fréquence</u> : Lésions et congestion buccales, ptyalisme, jetage, irritation du mufle, œdème de la face. Cyanose de la langue présente chez un bovin sur six !!	
6	Forme « Génitale »	C'est probablement la forme entraînant le plus de conséquences économiques, y compris à long terme dans les élevages.	<u>Forte fréquence</u> : Avortements (un cas sur 5). Problèmes de reproduction (un animal sur 6)	<u>Absence totale de</u> : Signes cliniques au niveau de la bouche et de la tête

En conclusion de ce classement, les auteurs rappellent que devant la diversité des formes de FCO décrites chez les bovins, le diagnostic doit s'appuyer sur l'examen du

troupeau entier. Il doit être confirmé par des analyses biologiques concernant les animaux présentant des signes cliniques.

II.2.5/ Fréquence d'apparition des lésions, signes d'appel

Une étude menée aux Pays-Bas en 2006 sur 156 troupeaux bovins suspectés d'être infectés par le virus BTV8 a permis de mettre en évidence la fréquence des signes cliniques observés lors de l'expression clinique de la FCO 8 (sensibilité) ainsi que leur fiabilité pour reconnaître la maladie (spécificité). Le statut virologique et sérologique des troupeaux était recherché après l'examen clinique par RT-PCR ou isolation du virus et ELISA. Au total, 65 troupeaux étaient en fait négatifs. [ELBERS *et al.* (2008c)]

Les signes cliniques les plus fréquents lors d'infection sont:

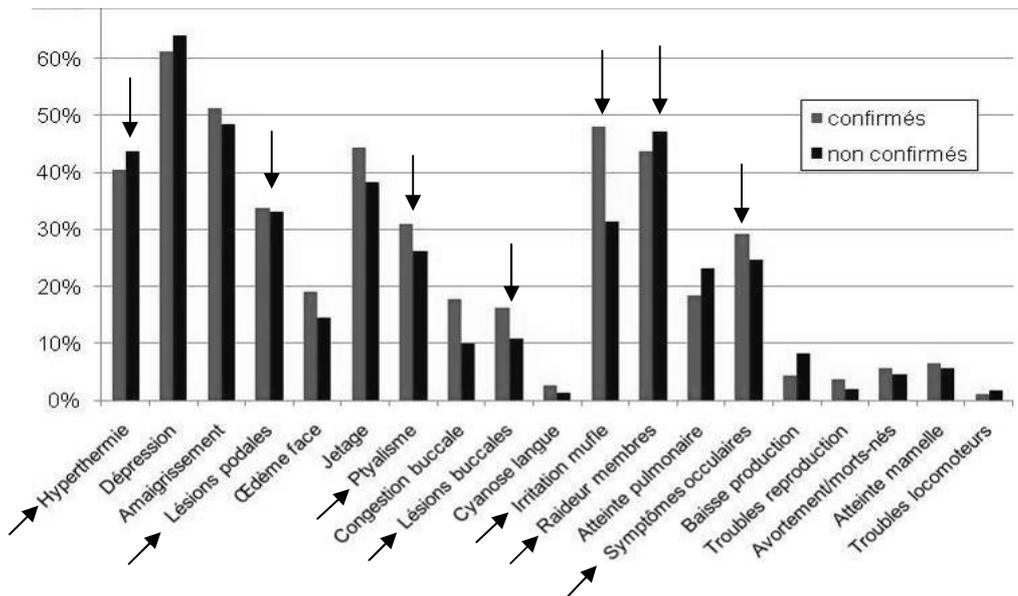
- Lésions et croûtes sur la muqueuse nasale
- Erosion des lèvres, croûtes autour des narines
- Erosion de la muqueuse buccale
- Salivation
- Fièvre
- Conjonctivite
- Inflammation du bourrelet coronaire
- Nécrose musculaire et raideur des membres

Ces résultats sont assez proches des études menées dans la Meuse et les Ardennes en 2007 (Figure 22). [CALAVAS *et al.* 2010)]. Les signes cliniques retenus dans ces deux études concordent avec ceux considérés comme évocateurs de FCO en France par GOURREAU *et al.* dès 2006.

Figure 22: Fréquence des signes cliniques chez les bovins en 2007.

Source : Calavas *et al.* (2010)

Les flèches indiquent les signes cliniques considérés comme fréquents dans l'étude de Elbers *et al.* (2008c).



Les signes cliniques fréquents d'après l'étude d'Elbers *et al.* (2008c) ont le désavantage de présenter une spécificité très faible. Ainsi, un animal infecté par le virus de la FCO présente de grandes chances de présenter ces symptômes mais un animal présentant ces symptômes n'est pas forcément atteint par la FCO. Ce sont de très bonnes observations cliniques à retenir en tant que signes d'appels de la maladie. Ils devront néanmoins être confirmés plus tard par des signes plus spécifiques ou par des examens de laboratoire.

Cette étude a démontré qu'une combinaison de signes cliniques était nécessaire pour suspecter la fièvre catarrhale ovine chez les bovins avec une bonne sensibilité (67%) et une bonne spécificité (72%). Sur le terrain, le praticien doit noter la présence d'au moins un signe clinique dans chacune des quatre catégories présentées dans le tableau 3.

Tableau 3: Pour suspecter la FCO avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 72%, l'animal doit présenter au moins 1 signe clinique dans chacune des 4 catégories représentées. Source: Elbers et al. (2008c)

Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
1. Ulcérations et/ou érosion de la muqueuse buccale	1. Protrusion de la langue		
2. Erosion des lèvres, croûtes dans ou autour des narines	2. Inflammation du bourrelet coronaire	1. Raideur des membres	1. Prostration
3. Œdème du nez	3. Apathie, fatigue	2. Difficulté ou refus de se déplacer	2. Torticolis
4. Erythème ou coloration violette de la langue	4. Nécrose musculaire		3. Anoestrus

II.3 / Répercussions fœtales et embryonnaires

II.3.1/ Avortements et mortalité précoce

L'infection de vaches gravides peut augmenter l'infertilité, entraîner des phénomènes de momification fœtale, des avortements et de la mortinatalité en plus des malformations embryonnaires exposées en première partie. Par comparaison, l'infection accidentelle de chiennes gestantes aux Etats-Unis, via la contamination d'une souche vaccinale atténuée par le virus BTV11, a causé chez celles-ci des avortements et des morts subites des nouveaux nés.

Dans les Ardennes, en 2007, sont rapportés des avortements touchant jusqu'à 10% du cheptel gestant de 8-9 mois. [MAYER *et al.* (2007)]. Les études menées aux Pays-Bas en 2006 estiment l'impact de la FCO sur les avortements et la mortalité embryonnaire entre 1 et 2% [ELBERS *et al.* (2008b) ; MAYER *et al.* (2007)].

En réalité, il est difficile d'attribuer des écarts de mortalité précoce ou embryonnaire directement au virus de la FCO sur le terrain. En effet, de nombreux autres facteurs (alimentaire, parasitaire...) peuvent être mis en cause. C'est pourquoi dans une étude menée par l'Institut de l'Élevage sur l'épizootie de 2007 sur les bases de données nationales (base des données nationales de l'identification (BDNI), SIG et base des foyers de FCO déclarés), les données obtenues ont été comparées à celles de l'année 2006 [MOUNAIX *et al.* (2008)]. D'après cette étude la mortalité des veaux de moins de 1 mois serait significativement plus importante dans les élevages laitiers atteints de FCO pendant le deuxième semestre 2007 (pic d'incidence de la maladie). Les résultats obtenus dans les élevages allaitants montreraient un risque de mortalité supplémentaire de 107% environ. La combinaison de tous les résultats obtenus montre que la mortalité touche moins de 1 veau sur 4 dans les élevages indemnes de FCO et moins de 1 veau sur 3 dans les élevages foyers.

Cette même étude propose une estimation de l'augmentation du taux d'avortements basée sur une enquête dans les élevages. Cette enquête estime le taux d'avortements supplémentaires attribués à la FCO, à 4% en élevage laitier et à 3% en élevage allaitant qu'il faut ajouter aux 2% d'avortements « normaux ».

Une extrapolation tenant compte du nombre de veaux attendus habituellement (7 millions) dans les élevages français, des pertes de veaux, de la perte des mères et des échecs de reproduction liés à la FCO, permettrait d'estimer le nombre de veaux manquant en 2007 à 20 923 en élevage laitier et à 40 572 en élevage allaitant. Les veaux estimés manquants à cause de la FCO représenteraient environ 1% du cheptel.

L'infection expérimentale de vaches gravides est facilitée par le tropisme important du virus pour les utérus gestants. Elle entraîne, *a minima*, une infiltration lymphocytaire périvasculaire modérée des ovaires. Ce phénomène peut ne pas altérer la suite de la gestation. Toute infection de la vache gravide n'entraîne donc pas de passage transplacentaire du virus BTV 8.

Lors de l'infection de la mère gestante, le virus peut entraîner une hyperthermie, responsable d'un stress thermique mis en cause dans les avortements. De plus, l'infection par le BTV-8 peut provoquer directement des lésions vasculaires et des hématomes placentaires fragilisant la barrière fœto-maternelle. C'est par ce mécanisme que peuvent se produire les avortements et l'infection du fœtus.

L'avortement peut se produire selon 2 mécanismes : [MACLACHLAN *et al.* (2000)]

- Infection du fœtus qui meurt des lésions engendrées par le virus.
- Stress maternel (hyperthermie, hématomes placentaires...), augmentant le taux sanguin de prostaglandines lutéolytiques.

Ces mêmes causes peuvent induire mortinatalité et momifications fœtales.

II.3.2/ Clinique du nouveau-né infecté *in utero*

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont : l'opisthotonos, la naissance de veaux aveugles, des postures anormales avec déformations des membres, une démarche non contrôlée avec marche en cercles et des anomalies du comportement (veaux mous). [WOUDA *et al.* (2008)]

Le comportement des ces veaux a été décrit récemment comme « dummy syndrome » ou « veau mou » ou veau « idiot » en français. Cette description regroupe tous les signes d'hébétéude, d'hypoactivité, de cécité et d'aréflexie de la tétée. A l'autopsie, la plupart de ces veaux montrent une hydranencéphalie ou, *a minima*, une encéphalopathie cavitaire. Les lésions nerveuses primaires entraînent parfois des lésions généralisées secondaires : diarrhée

et émaciation, pneumonie par fausse déglutition... [BUGHIN *et al.* (2009) ; VERCAUTEREN *et al.* (2008)]

Depuis octobre 2007 en Europe, de nombreux vétérinaires et éleveurs ont remarqué la prévalence plus importante de veaux nés avec un œdème cornéen bilatéral (« œil bleu », figure 23). Les tests à la fluorescéine étaient négatifs et aucun blépharospasme n'a été noté. Les tests pour le BVD, *Moraxella bovis* et *Mycoplasma sp.*, étaient négatifs.

La plupart de ces veaux avaient subi une infection *in utero* par le virus de la FCO type 8 suivie par une immunisation par buvée colostrale. On peut supposer, après absorption des anticorps maternels, qu'il y a formation, puis dépôts d'immuns complexes dans les sites de prédilection pour la réplication virale. Le BTV-8 a une préférence pour les organes épithéliaux types yeux et reins. Les dépôts d'immuns-complexes pourraient attirer des neutrophiles et des enzymes dans la cornée ce qui causerait l'aspect blanc de l'épithélium cornéen. [HOLZHAUER et VOS (2009) ; MACLACHLAN *et al.* (2009)]

Figure 23: Aspect blanchâtre de la cornée quelques jours après la prise colostrale chez un veau né viropositif pour le BTV-8. Source: Holzhauser et Vos (2009)



Comme nous l'avons vu lors de l'étude de la pathogénie du BTV, le risque d'infection dépend du stade d'infection *in utero* (Tableau 4). La sévérité des symptômes observés est donc différente en fonction du stade de développement fœtal au moment de l'infection.

*Tableau 4: Effets de l'infection in-utero du fœtus bovin par le virus de la FCO en fonction du stade de gestation. D'après Belbis *et al.* (2009) ; Maclachlan *et al.* (2000)*

Stade de gestation	Lésions macroscopiques	Conséquences cliniques	Statut immunitaire
Avant 70 jours		Mortalité embryonnaire ou fœtale	
Entre 70 et 85 jours	Malformation du SNC (Hydranencéphalie)	Avortement ou naissance avec graves troubles du comportement et de la locomotion entraînant un décès rapide ou l'euthanasie	Virologie : - (ou+) Sérologie -
Entre 85 et 130 jours	Nécrose cérébrale massive, malformations du système nerveux central (hydranencéphalie ou encéphalopathie cavitaire, destruction du cervelet et du tronc cérébral)	Avortement ou naissance avec troubles du comportement et de la locomotion variables	Virologie : - (ou +) Sérologie -
Après 130 jours	Destruction sélective des cellules gliales entraînant kystes cérébraux, dilatation des ventricules latéraux	Naissance d'un veau asymptomatique ou avec des déficits mineurs	Virologie : + (ou -) Sérologie - (si avant 175 jours) Sérologie + (si après 175 jours)
Près du terme	Encéphalite modérée, absence de malformations	Naissance d'un veau normal	Virologie positive

Les veaux infectés *in utero* par le virus BTV-8 peuvent naître à terme alors que leurs fonctions cérébrales sont gravement compromises. Cela est dû au fait que, le plus souvent, l'hypophyse (dont le rôle est primordial lors de la gestation car régulant les principaux systèmes hormonaux de l'organisme ; par exemple l'hormone thyroïdienne (TSH) régulant la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4) et le tronc cérébral (siège de nombreux réflexes) sont fonctionnels. Ces veaux dépérissent donc car incapables de s'adapter à leur environnement. Par exemple, même si le réflexe de succion est présent, l'animal est incapable de trouver la mamelle sans assistance. L'euthanasie s'impose donc fréquemment en raison de la charge de travail pour l'éleveur, s'agissant d'un veau au développement incomplet.

II.4/ Immunologie

Après infection par le BTV, la réponse immunitaire peut persister jusqu'à plusieurs années. Les ruminants infectés par le virus BTV développent des stratégies immunitaires spécifiques et non spécifiques pour lutter contre l'infection. Les réponses non spécifiques regroupent la production d'interféron et l'action des cellules « natural killer » (NK) cytotoxiques. Les stratégies immunitaires spécifiques regroupent la réponse immunitaire à médiation cellulaire et la réponse immunitaire à médiation humorale. Ces différentes réponses sont mises en place pendant la gestation, les nouveau-nés naissent donc partiellement immunocompétents vis à vis du virus de la FCO.

II.4.1/ Réponses immunitaires non spécifiques

II.4.1.1/ Production d'interféron

In vitro, le virus BTV est très efficace pour induire la production d'interféron (IFN). Cette substance présente chez les animaux infectés par le virus se fixe sur les cellules adjacentes et leur confère la propriété d'éviter l'infection virale. L'interféron limiterait donc la dissémination du virus dans l'organisme mais n'influencerait pas la durée de persistance de celui-ci. [MACLACHLAN (1994) ; QUINTIN-COLONA (2006)]

II.4.1.2/ Libération de médiateurs de l'inflammation

En 2002, De Maula *et al.* ont utilisé l'extrême sensibilité des cellules de l'endothélium vasculaire des vaisseaux terminaux dans les poumons de bovins à l'infection par le BTV, en utilisant le sérotype 17 du virus pour étudier les réactions cellulaires vis à vis de l'infection. Ces cellules répondent à l'infection par une augmentation de la transcription de gènes codant des médiateurs de l'inflammation et des enzymes tels que l'interleukine 1 (IL-1), IL-6, IL-8 et la cyclooxygénase de type 2 (COX-2).

Il faut noter qu'IL-1 provoque de la fièvre chez les individus infectés. Il est fréquent que l'hyperthermie inhibe la multiplication virale chez les malades, de plus elle permet l'amplification de réponses immunitaires par l'activation de l'interféron et des cellules phagocytaires et la stimulation de la réponse cytotoxique spécifique (voir II.4.2.2). [QUINTIN-COLONA (2006)]

Les médiateurs de l'inflammation synthétisés augmentent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules infectées, notamment la E-sélectine et l'antigène GR. Dans leur étude de 2002, De Maula *et al.* précisent que ces facteurs d'attachement n'ont qu'un rôle mineur dans la réponse immunitaire face au BTV.

Les médiateurs de l'inflammation ont un rôle déclencheur de l'apoptose des cellules infectées. D'après les auteurs, cette réponse immunitaire pourrait avoir un rôle non négligeable.

II.4.1.3/ Action des cellules

Les cellules NK sont capables de façon non spécifique de détruire les cellules infectées. Elles empêchent donc la réplication virale.

Les cellules phagocytaires sont attirées vers le site d'infection par un chimiotactisme déclenché par la réaction inflammatoire. Elles ont une capacité de phagocytose et d'opsonisation (phagocytose facilitée par la présence d'anticorps et de facteurs du complément sur l'antigène à éliminer) et qui permettent d'éliminer les cellules infectées. [QUINTIN-COLONA (2006)]

II.4.2/ Réponses immunitaires spécifiques

II.4.2.1/ Réponse immunitaire à médiation humorale

Le virus de la FCO entraîne une réponse humorale neutralisante rapide envers les protéines virales de capsid, surtout les protéines VP2 (spécifique du sérotype) et VP5 [SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]. La réponse humorale prend préférentiellement naissance dans les nœuds lymphatiques drainant la région dans laquelle a eu lieu l'inoculation (les anticorps peuvent y être détectés avant qu'ils soient présents dans le sérum). Les anticorps neutralisants sont détectables au bout de deux semaines environ, ils persistent à des taux élevés pendant 3 mois, et resteraient protecteurs pendant au moins une année. Même si la durée d'immunité post infectieuse est longue, elle n'est encore pas précisée pour les sérotypes 1 et 8 en France, mais est probablement supérieure à celle induite par voie vaccinale.

La réponse dirigée contre la protéine VP2 a une action neutralisante sur le virus. Il s'agit d'une protection homologe (spécifique du sérotype), elle est majoritaire. Il faut savoir que pour un même épitope, la conformation de la protéine influe sur l'efficacité de la neutralisation par les anticorps. Un même épitope peut ainsi avoir un rôle d'attachement majeur ou mineur selon sa conformation. [SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

Il faut noter que même si la protéine VP2 est la principale cible de la neutralisation par les anticorps, il semble exister des épitopes communs à plusieurs familles antigéniques. Ainsi, si une protection croisée n'est pas totale, elle peut néanmoins exister. Une population infectée par un des sérotypes de la FCO et naïve pour un autre peut ainsi être partiellement protégée contre le second virus.

<p>Les anticorps créés sont protecteurs vis-à-vis de la réinfection virale (intérêt de la vaccination) cependant ils ne peuvent, dans un court laps de temps, éliminer le virus présent dans la circulation d'un animal déjà infecté (en raison de la forte liaison avec les cellules sanguines).</p>

Des anticorps non neutralisants sont aussi synthétisés contre diverses protéines virales. Par exemple, la séroconversion vis à vis de VP7 a lieu en même temps que l'apparition des signes cliniques (6 à 7 jours après inoculation). Cette réponse immunitaire sert de marqueur support aux tests de dépistage de la FCO par méthode ELISA.

Certains anticorps, autres que ceux dirigés contre la protéine VP2, contribuent à la réponse antivirale par des mécanismes de cytotoxicité cellulaire anticorps dépendants. La lyse des cellules infectées pourrait se faire soit par l'intermédiaire du complément, soit par le biais de cellules NK. [MACLACHLAN (1994) ; QUINTIN-COLONA (2006) ; SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

II.4.2.2/ Réponse immunitaire à médiation cellulaire

L'immunité cellulaire apparaît lors de l'infection par le virus sauvage ou lors de vaccination à l'aide d'une souche atténuée. Il est probable que lors d'une vaccination avec des vaccins inactivés, cette réponse soit moins importante ; ce phénomène est pour l'instant peu étudié.

La réponse cellulaire à l'infection virale joue un rôle dès les stades précoces de l'infection. En effet, dès le 6^{ème} jour post infection, on note une présence importante de lymphocytes TCD8⁺ dans les nœuds lymphatiques drainant la région d'inoculation. Cette concentration élevée de LTCD8⁺ est retrouvée à 14 jours dans le sang de l'animal. Ces cellules spécifiques ont un rôle cytolytique important et peuvent lyser les cellules infectées par le virus et, par ce biais, limiter la réplication de l'agent infectieux. Cette réponse immunitaire étudiée *in vitro* ne semble pas être spécifique d'un seul sérotype viral. Elle serait dirigée essentiellement contre NS1 et VP2 (neutralisant) mais leur rôle exact est encore mal connu. L'infection d'une population par un sérotype viral protégerait donc en partie d'une infection concomitante. [MACLACHLAN (1994)]

Une étude anglaise a permis de démontrer *in vitro* que la cible majoritaire des lymphocytes T cytotoxiques étaient les protéines non structurales (NS1 à 3), puis, dans une moindre mesure, les protéines mineures de la capsid interne (VP1,3 et6), puis VP3, puis les protéines VP2 et VP5 de la capsid externe, puis VP7 de la capsid interne. Les LTCD8⁺ semblaient être les acteurs majeurs de l'action cytotoxique. En effet leur neutralisation diminue la capacité lytique de l'hôte de 81 à 87%, ce qui n'est pas le cas avec les TCD4⁺ [JONES *et al.* (1996)]. Il a été démontré que la réponse cellulaire par les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de NS1 pouvaient être partagée entre plusieurs sérotypes. Rien n'est démontré pour VP2. [ANDREW *et al.* (1995) ; SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

Une réponse par les lymphocytes TCD4^{aux} (auxiliaires) dirigée contre les protéines VP2, VP5 et VP7 existe. Des lymphocytes spécifiques de VP7 participent au développement de la réponse humorale anti-VP7 qui est précoce et intense. [SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

Dans les phases tardives de l'infection, l'efficacité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire semble plus controversée. En effet, les lymphocytes T en division sont l'un des tropismes de réplication virale. Cette particularité permettrait une présentation virale précoce pour l'activation des LTCD8⁺ évoqués plus haut mais constitue un affaiblissement important du système immunitaire. [MACLACHLAN (1994)]

<p>On retiendra donc que la fraction cellulaire de la réponse immunitaire a un rôle dans la limitation de la réplication de l'agent infectieux dans les phases précoces de l'infection. Néanmoins son effet est controversé lors des phases tardives de la maladie.</p>

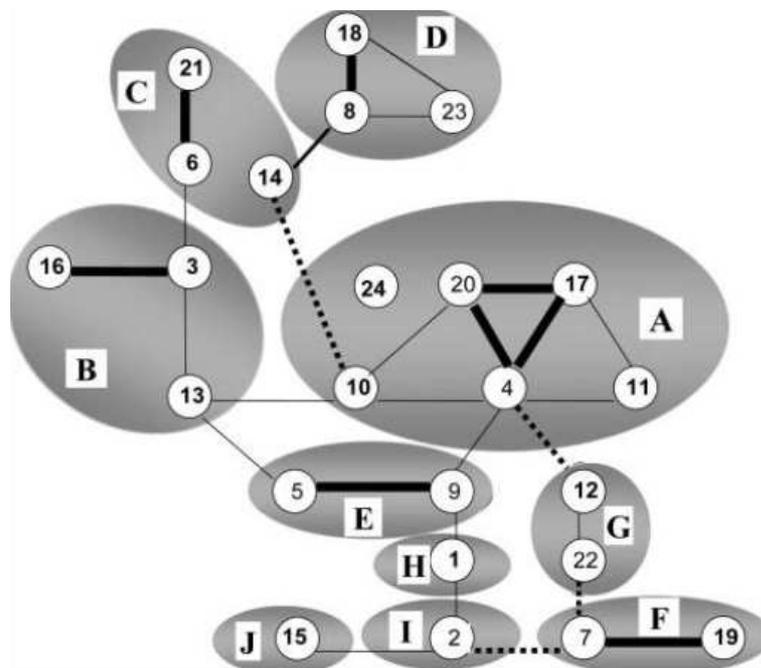
II.4.3/ Existence de protection croisée ?

L'immunité vis à vis de la FCO est une immunité de type. En effet, un animal vacciné contre un sérotype ou précédemment infecté par ce sérotype, reste réceptif à des infections par d'autres sérotypes de la FCO. Cependant note que dans de nombreux cas l'infection par d'autres sérotypes peut entraîner une expression clinique beaucoup moins sévère que l'infection de l'animal totalement naïf vis à vis du BTV.

II.4.3.1/ Réponse humorale

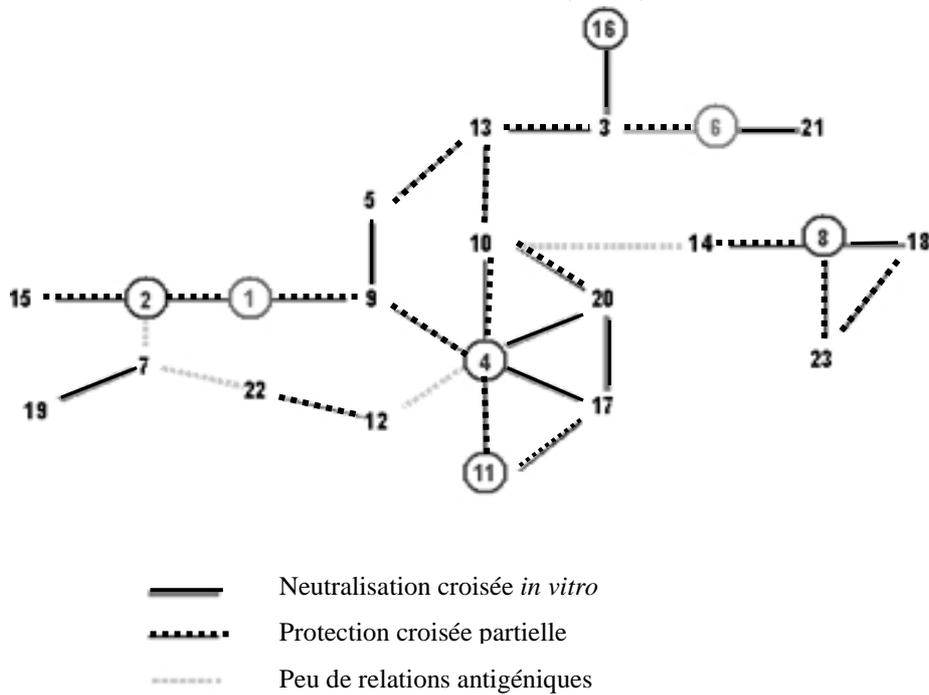
Dans une étude récente, Maan *et al.* (2007) ont étudié le gène codant pour la protéine VP2 qui induit des anticorps neutralisants pour les 24 sérotypes de la FCO. Des proximités phylogénétiques ont pu être mises en évidence par comptage des variations d'acides aminés assemblés par transcription du segment 2 (29% à 59%) ainsi que des variations dans les séquences de nucléotides de ce segment pouvant aller de 22.4% à 73%. Certaines séquences d'acides aminés sont conservées dans tous les cas, par exemple celle donnant son caractère hydrophobe à la protéine VP2. Ces observations ont permis de regrouper les différents sérotypes en 10 « nucléotypes » (A à J) représentés dans la figure 24.

Figure 24: Nucléotypes du BTV regroupés par proximité antigénique. Source : Maan *et al.* (2007)]



Cette étude récente apporte une explication à une étude plus ancienne d'ERASMUS (1990) étudiant les réactions sérologiques croisées *in vivo* et *in vitro* entre les différents sérotypes de la FCO. Concernant le sérotype 8 du BTV, on peut remarquer que la neutralisation croisée *in vitro* observée par ERASMUS (figure 25) entre les sérotypes 8 et 18, est le reflet d'une forte proximité antigénique (29% de variation seulement) mise en évidence par Maan *et al.* (2007). De même, une proximité antigénique moins forte avec les sérotypes 14 et 23 se traduit par une protection croisée partielle entre ces sérotypes et le sérotype 8.

Figure 25: Réactions de neutralisation croisées entre les différents sérotypes de la FCO.
Source : Erasmus (1990)



II.4.3.2/ Réponse cellulaire

La réponse des lymphocytes T cytotoxiques dirigée contre NS1 semble être partagée par plusieurs sérotypes. Ceci ne semble pas être le cas pour les lymphocytes spécifiques de VP2. [ANDREW *et al.* (1995)]

Ces études permettent de démontrer que dans le cas de l'Europe aujourd'hui, les vaccins de type (1, 6 et 8) utilisés pour la vaccination massive contre la FCO ne protègent que contre le sérotype visé. La protection croisée existe mais elle serait négligeable.

II.4.4/ Maturité immunitaire du jeune vis à vis du BTV8

II.4.4.1/ *In-utero*

Lors de l'hiver 2006-2007, la détection de nombreux veaux viropositifs et séronégatifs à la naissance a soulevé la question de l'existence d'un état infecté permanent immunotolérant [DARPEL *et al.* (2009)]. De plus, les effets de l'infection du fœtus *in utero* dépendent du stade de gestation [MACLACHLAN *et al.* (2009)].

Une étude belge portait sur l'observation du statut sérologique et virologique de 123 couples mère-veau [DE CLERCQ *et al.* (2008)]. Elle permettait de proposer des explications au diagnostic de ces veaux infectés immunotolérants et de préciser l'âge d'immunocompétence des veaux durant la gestation. Les prélèvements sanguins sur les veaux ont été réalisés avant la prise colostrale. Les résultats sont exposés dans le tableau 5.

Le nombre important de couples mère/veau inclus dans le groupe A montre que le passage transplacentaire du virus ne concerne qu'une minorité des gestations, soit 15% environ.

Les veaux du groupe B naissent viropositifs séronégatifs dans une proportion proche de celle retrouvée pour la naissance de veaux infectés permanents immunotolérants (IPI) pour le virus de la diarrhée virale bovine (BVD). La charge virale à la naissance est plus faible que celle retrouvée pour le virus de la BVD. Ceci pourrait expliquer une pathologie beaucoup plus lourde associée au statut IPI pour le virus de la BVD.

Tableau 5: Statut virologique et sérologique de couples mères/ veaux avant prise colostrale durant l'hiver 2007-2008. [De Clercq et al. (2008)]

Statuts Diagnostiques		Absence d'infection du fœtus	Infection en 1ère moitié de gestation	Infection en 2ème moitié de gestation		Infection en fin de gestation	
Vache	Sérologie	+	+	+		+	
	Virologie	-	-	-		+	
Veau (avant prise colostrale)	Sérologie	-	-	+	+	-	+
	Virologie	-	+	+	-	-	+
Nombre		105 (85%) A	3 (2.5%) B	3 (2.5%) C	4 (3%) D	3 (2.5%) E	2 (1.5%) F

Plusieurs études montrent qu'une réponse immune du jeune vis à vis de la FCO est effective avant la première moitié de gestation. Elle permet au fœtus de produire des anticorps dès 175 jours de gestation et de déclencher une réponse médiée par de l'interféron dès 150 jours [MACLACHLAN (1994)]. Cependant la maturité immunitaire complète (comprenant la réponse à médiation cellulaire) n'est effective que 4 à 6 semaines après la naissance chez le veau.

Dans notre étude, les lots C, D, E et F confirment cette hypothèse puisqu'ils naissent séropositifs. Selon que la mère (séropositive dans tout les cas) a ou non éliminé le virus, on peut évaluer à peu près la période d'infection fœtale en milieu ou fin de gestation.

Le groupe C et le groupe D ont dû être contaminés à peu près au même stade de gestation. La différence de statut virologique pourrait être due à une différence de quantité de virus infectant reçue par le fœtus, permettant ou non d'être éliminée par les seules défenses immunitaires du veau.

II.4.4.2/ Immunité colostrale et veaux infectés *in utero*

Dans l'étude de DE CLERCQ *et al.* (2008), les trois veaux du groupe B (comparables au statut IPI) ont été contrôlés 1 mois après la naissance. Deux d'entre eux étaient vironégatifs (un veau sain et un veau atteint de Dummy syndrome), le troisième, asymptomatique, était viropositif faiblement. Ceci signifierait que l'infection *in utero* par le virus de la FCO entraînerait un statut pouvant être qualifié d'infecté transitoire immunotolérant (ITI) et que la prise colostrale pourrait aider en grande partie à éliminer le virus. Deux autres études ont prouvé le passage de la mère au veau des immunoglobulines spécifiques dirigées contre le virus BTV 8 lors de la prise colostrale. Il n'existe à ce jour aucune étude permettant de déterminer le titre en anticorps minimum permettant d'obtenir une protection immunitaire passive du nouveau-né. [BACKX *et al.* (2009) ; SANTMAN-BERENDS *et al.* (2010)]

II.4.4.3/ Immunité colostrale et veaux nés sains

Une étude menée sur des ovins visait à évaluer l'efficacité du transfert colostrale de la mère vaccinée à son petit et la protection apportée par ce colostrum. L'étude a montré que pour les brebis ayant subi seulement une primo vaccination à l'aide d'un vaccin inactivé contre le BTV-8 (*Bovilis BTV-8*), les agneaux possédaient à 10-14 jours d'âge des taux d'anticorps sériques très bas, voire nuls. Pour les agneaux dont les mères ont subi le rappel annuel de vaccination (ici dans le mois précédant la mise bas), les taux d'anticorps sont beaucoup plus élevés au même âge.

Cette deuxième catégorie d'agneaux a été inoculée avec du virus BTV-8 à 13 ou 14 semaines d'âge afin d'évaluer l'efficacité de la protection colostrale par observation de la clinique et mesure des taux d'anticorps sériques encore circulants. L'âge de ces agneaux correspond à un âge d'abattage habituel pour la production de viande. Tous les animaux dont les taux d'anticorps neutralisants étaient détectables, étaient protégés d'un point de vue clinique et virologique. Parmi les agneaux inoculés, les taux d'anticorps étaient parfois trop faibles pour être détectés. Parmi ceux-ci, 3 n'ont pas montré d'anomalie clinique ni biologique, 5 ont présenté une virémie dont 1 avec hyperthermie.

Cela permet de conclure que les animaux porteurs d'anticorps neutralisants d'origine colostrale sont généralement protégés contre l'infection jusqu'à l'âge d'abattage mais que des cas existent pour lesquels malgré une bonne buvée colostrale, le transfert immunitaire est déficient. [OURA *et al.* (2010)]

Aucune étude chez les bovins n'est disponible à ce jour concernant le titrage minimal en anticorps pour avoir un effet protecteur, pas plus que sur la cinétique de décroissance des anticorps maternels.

III / Diagnostic de la FCO chez les bovins

Face à une suspicion de FCO sur le terrain, le praticien dispose de moyens cliniques et paracliniques pour confirmer sa suspicion. Les moyens cliniques regroupent la différenciation clinique de la FCO en la comparant à d'autres pathologies proches pouvant affecter les bovins et les méthodes nécropsiques [GOURREAU *et al.* (2006)]. Les analyses de laboratoire regroupent les examens sérologiques et virologiques.

III.1/ Diagnostic différentiel

III.1.1 / Chez l'adulte : principales maladies à inclure dans le diagnostic différentiel

Nous allons évoquer dans cette partie l'ensemble des éléments épidémiologiques et cliniques pouvant asseoir le diagnostic différentiel. Ces éléments seront comparés aux données disponibles pour les maladies pouvant être confondues avec la FCO.

III.1.1.1/ Fièvre aphteuse

EPIDEMIOLOGIE

Elle est causée par un picornavirus du genre des Aphtovirus qui comprend 7 sérotypes et 60 sous types. La maladie touche les ruminants et jamais les chevaux. Elle provoque des lésions vésiculeuses caractéristiques. La contagion est très rapide et la morbidité dans les zones naïves est très forte. La mortalité sur les jeunes veaux est une caractéristique de la maladie. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005)]

SIGNES CLINIQUES

La virémie initiale entraîne hyperthermie, anorexie et apathie. La maladie est à ce stade indiscernable de la FCO.

Les lésions cutanées se manifestent entre 2 et 8 jours après l'infection avec l'apparition de vésicules remplies d'un fluide clair et rosé dans l'espace interdigité, sur les talons, le bourrelet coronaire, les trayons et les muqueuses buccale et nasale. Lors de fièvre aphteuse, les vésicules se rompent au bout de 48 heures pour laisser place à des lésions rondes bien délimitées. La douleur causée par les lésions podales entraîne des boiteries sévères. Les lésions orales peuvent être observées sur la langue, les gencives, les palais dur et mou et les lèvres. L'animal peut présenter une salivation importante, un écoulement nasal et une tendance à se lécher les lèvres. Lors de la rupture des vésicules laissant place à des zones d'érosion et d'ulcération, les signes cliniques deviennent plus prononcés et la douleur s'accroît. Les vaches peuvent retenir leur lait à cause de la douleur des trayons. Cela peut causer une mammite secondaire. La régression des lésions est en général rapide, laissant place à des plaques décolorées sur l'épithélium. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Les hémorragies et pétéchies sont rares lors de fièvre aphteuse, elles ne concernent que les zones d'érosion alors que les pétéchies de la FCO ne s'accompagnent pas nécessairement d'érosion. Lors de FCO, les lésions d'érosion sont moins bien délimitées, plus diffuses et ne sont pas d'origine vésiculeuse. Les zones de la langue touchées par les lésions sont plutôt situées sur la pointe et le dessus de la langue pour la fièvre aphteuse et sur les cotés de la langue à côté de la table dentaire pour la FCO. Il n'y a pas d'œdème présent lors de FA, le mufler n'est touché que s'il y a extension des lésions buccales. Les lésions podales, douloureuses dans les deux cas sont plutôt discrètes lors de FA. Les lésions de FCO sont plus érythémateuses, voire hémorragiques et peuvent aboutir à une inflammation du bourrelet coronaire chaude au toucher. [WILLIAMSON *et al.* (2008) ; THIRY (2000)]

III.1.1.2/ Stomatite vésiculeuse

EPIDEMIOLOGIE

La stomatite vésiculeuse est causée par un virus de la famille des Rhabdovirus, du genre des Vesiculovirus comprenant deux sérotypes distincts. Elle se comporte comme une arbovirose car elle est plus fréquente lors de la saison des pluies dans les zones tropicales et lors de la saison chaude dans les climats tempérés. Elle disparaît complètement à l'arrivée des premiers froids en zone tempérée. Les modes de transmission de la maladie sont nombreux et peuvent impliquer par exemple les mouches des sables (*Lutzomyias*) et les mouches de la famille des *simulies*. Le passage transovarier du virus chez les insectes constitue un des moyens de survie durant l'hiver. La salive et le liquide vésiculaire des animaux infectés sont très contaminants, ils permettent par exemple la transmission du virus par utilisation de matériel infecté. Les animaux convalescents peuvent être porteurs pendant de nombreuses semaines. Les signes cliniques de stomatite vésiculeuse sont fréquents chez les équins, les porcins et les bovins alors que les caprins et les ovins semblent relativement résistants. La clinique est très proche de la fièvre aphteuse mais la maladie est zoonotique. Les animaux jeunes sont moins touchés que les adultes et les cas sont le plus souvent sporadiques. Chez l'homme, la maladie ressemble à une grippe consécutive à une contamination par le liquide des vésicules et les tissus des animaux infectés. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000)]

SIGNES CLINIQUES

Le tableau clinique, très proche de celui de la fièvre aphteuse, est généralement moins marqué et les lésions sont indiscernables. Cependant les lésions sont limitées aux épithéliums de la bouche, des trayons et des pieds par ordre de fréquence. La mortalité des jeunes reste sporadique dans cette maladie. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

La stomatite vésiculeuse ayant une expression très proche de la fièvre aphteuse, on la différenciera de la même façon de la FCO.

III.1.1.3/ Stomatite papuleuse/ Pseudocowpox/ Pseudovarivole

EPIDEMIOLOGIE

La stomatite papuleuse est causée par un virus de la famille des Poxvirus, du genre des parapoxvirus. Les bovins infectés de façon chronique ou latente peuvent être des sources d'infection par contact direct ou lors de la traite. C'est une maladie zoonotique affectant des bovins de moins de six mois. Chez l'homme, elle provoque des lésions appelées nodules d'Orf, localisées aux doigts et pouvant exceptionnellement s'étendre sur l'avant bras. Les animaux les plus susceptibles de présenter des formes cliniques de la maladie sont les très jeunes veaux et les veaux de lait ; aucun signe clinique n'est observé chez les bovins de plus de 20 mois. La morbidité est proche de 100% chez les veaux âgés de 2 semaines à 2 ans, avec une mortalité nulle. L'infection d'un cheptel n'entraîne que peu d'immunisation et la maladie peut donc ressurgir plusieurs années de suite. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la maladie sont le plus souvent bénignes. Les lésions sont typiquement retrouvées sur la bouche et le mufle de veaux nouveau-nés. Parfois elles peuvent apparaître sur les trayons des vaches laitières, occasionnant une contamination zoonotique sur les mains des trayeurs (lésions peu douloureuses guérissant lentement). Des formes systémiques sévères rares peuvent être observées sur des animaux immunodéprimés.

Les lésions primaires sont des papules érythémateuses qui deviennent granuleuses avec des bords irréguliers. Une fois matures, la couleur classique des lésions est rouge mais elles peuvent parfois devenir brunes ou jaunes. Les papules du mufle et des lèvres sont typiques, elles peuvent parfois nécroser en leur centre, découvrant une zone blanche pouvant s'ulcérer. Les lésions des gencives et du palais dur s'ulcèrent rarement, les vésicules et les marques cutanées sont rares. Les lésions guérissent spontanément après quelques semaines. [DU TERRAIL (2008) ; HOLLIMAN (2005)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

L'expression de la stomatite papuleuse sur les adultes est rare et ne concerne que les trayons alors que les formes cutanées sont beaucoup plus fréquentes en cas de FCO. Des signes généraux sont présents le plus souvent en cas de FCO.

III.1.1.4/ BVD/ Maladie des muqueuses

EPIDEMIOLOGIE

La maladie des muqueuses est causée par un virus de la famille des Flavivirus, du genre des Pestivirus. Deux sérotypes existent : le BVD-1 et le BVD-2. Plusieurs formes cliniques sont connues pour ce virus au cycle complexe. [HOLLIMAN (2005)]

Toutes les classes d'âge peuvent être touchées mais l'infection est le plus souvent inapparente.

Le virus de la BVD est capable de traverser le placenta. Certains veaux sont infectés *in utero* avant 120 jours de gestation, avant la mise en place du système immunitaire, et ne présentent pas de réponse sérologique au virus. Ces veaux sont dits IPI (infectés permanents immunotolérants). Ils sont des excréteurs très importants du virus et l'assainissement d'un

troupeau passe par leur identification et leur élimination. Ils développent le plus souvent dans leurs deux premières années de vie un syndrome mortel et non contagieux, appelé maladie des muqueuses. La maladie dure le plus souvent quelques semaines mais peut devenir chronique sur plusieurs mois. Les veaux IPI sont le plus souvent des non valeurs économiques, ayant une mauvaise croissance dès leur plus jeune âge alors qu'ils ne paraissent pas malades. Cependant certains veaux IPI peuvent survivre jusqu'à leur maturité sexuelle et donner naissance à des veaux IPI eux aussi. [HOLLIMAN (2005)]

SIGNES CLINIQUES

La BVD (Bovine Virus Diarrhea) aiguë touche des animaux immunocompétents, elle est souvent asymptomatique et rarement sévère.

Les malades déclarent un épisode aigu et contagieux de diarrhée hémorragique, ils peuvent développer dans des cas atypiques des érosions de la muqueuse orale, une dépression, de la fièvre et une chute de production laitière. La déshydratation liée à la diarrhée peut conduire à la mort dans les cas les plus graves. La guérison clinique confère une immunité à long terme efficace. [HOLLIMAN (2005) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

Certaines lignées virales décrites au Canada et aux Etats-Unis provoquent une thrombocytopénie aiguë entraînant des hémorragies avec des ulcères et des pétéchies sur les muqueuses chez des veaux infectés. Classiquement, Outre Atlantique, les formes hémorragiques de BVD sont attribuées à des souches de BVD de type 2 et sont épizootiques. En France, deux cas de **syndrome hémorragique** ont été décrits après infection par le virus BVD-1B, ce virus est connu pour donner des cas de façon sporadique. Les animaux ont présenté : une diarrhée hémorragique, une hyperthermie modérée puis sévère (41°C), des saignements au niveau des membres, du dos et des oreilles, des pétéchies et des suffusions hémorragiques au niveau des quatre membres et des muqueuses oculaires et buccales chez un veau de 15 jours ; un abattement aigu, une anorexie, des saignements au niveau du fourreau et de l'anus puis sur la peau des orifices naturels et des ulcères en coup d'ongle sur la muqueuse œsophagienne sur un taurillon. Dans le cas du veau, les examens de laboratoire n'ont pas suffi à trancher entre la nature infectée transitoire contaminée par une souche à expression hémorragique et un veau IPI. Dans le cas du taurillon, l'animal était IPI. [CESBON *et al.* (2007)]

La maladie des muqueuses est caractérisée par l'absence de lésions vésiculaires, une morbidité faible et une létalité très forte chez des animaux de moins de 2 ans préférentiellement. Une fois la maladie des muqueuses déclarée, ces animaux présentent souvent des croûtes sur le mufle, une nécrose de la muqueuse orale et des ulcérations. Les lésions buccales touchent les gencives, la langue, le palais dur et la commissure des lèvres. Des écoulements nasaux et oculaires sont souvent présents. Certains animaux boitent à cause d'érosions et d'ulcérations de la peau autour du bourrelet coronaire et d'une nécrose interdigitée sévère. Des épisodes de diarrhée d'abord aqueuse, puis muqueuse avec présence de sang, surviennent peu après l'apparition des lésions orales. [HOLLIMAN (2005)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Lors de BVD aiguë forme hémorragique, la plus proche de la FCO, les taux de morbidité (supérieure à 40%) et de mortalité (supérieur à 25%) sont plus importants que lors d'une infection par le virus BTV-8. [WILLIAMSON *et al.* (2008)]

Lors de maladie des muqueuses, l'abattement, la diarrhée, l'adénomégalie bilatérale et la perte d'appétit sont plus fréquents que lors de FCO. [BEXIGA *et al.* (2007)]

III.1.1.5/ Fièvre catarrhale maligne (FCM) ou coryza gangreneux

EPIDEMIOLOGIE

La fièvre catarrhale maligne est causée par un virus de la famille des Herpèsvirus, du genre des Rhadinovirus. En Afrique, les gnous sont des réservoirs naturels de la maladie (type AHV-1). Les nouveau-nés excrètent du virus par les voies aériennes, contaminant les pâtures et l'eau dans les premiers jours de leur vie. En Europe, le mode de transmission du virus (type OHV-2) par contact avec des ovins est peu connu et semble impliquer la diffusion d'aérosols sur plusieurs centaines de mètres. Les bovins malades ont souvent séjourné à proximité d'un cheptel ovin, le plus fréquemment en période d'agnelage. Normalement, les bovins n'excrètent pas le virus mais certaines épizooties récentes suggèrent une possible transmission entre bovins, même si rien n'est prouvé pour l'instant.

Le virus infecte les lymphocytes T bovins et entraîne une prolifération de ces derniers ainsi qu'une nécrose tissulaire généralisée. Le virus est absent des lésions qui ne sont donc pas la conséquence d'un effet cytopathogène viral mais peut-être d'une activité exacerbée de cellules tueuses naturelles. En l'absence d'antigènes viraux, les bovins ne développent pas d'anticorps.

La maladie est enzootique au Royaume-Uni. Un taux de mortalité très élevé est pathognomonique de la maladie. Les signes cliniques sont caractéristiques mais des formes atypiques peuvent compliquer le diagnostic. [HOLLIMAN (2005) ; GILIBERT (2008) ; MAILLARD (2007) ; THIRY (2000)]

SIGNES CLINIQUES

Après une incubation de 3 à 8 semaines en moyenne, la FCM est fréquemment fatale et évolue sur 7 à 18 jours. Quelquefois une forme suraiguë de la maladie peut entraîner la mort en 2 à 7 jours. Quelques rares cas peuvent survivre et guérir.

Lors d'atteinte clinique, on peut observer une hyperthermie intense et persistante (40 à 42°C), de l'anorexie, agalaxie, arumination. Une diarrhée profuse et sanguinolente est parfois notée.

Les animaux présentent un écoulement nasal et oculaire séreux, puis mucopurulent, des croûtes sur les naseaux et le mufle, et un érythème des muqueuses nasales et oculaires. Les lésions buccales sont multifocales et comprennent une nécrose diffuse des muqueuses nasales et buccales avec une érosion des papilles buccales. Les trayons et la mamelle sont atteints d'érythème puis d'œdème, de papules et de croûtes. Certaines lésions de nécrose focale prennent la forme d'ulcères à l'emporte pièce sans vésicules ni marges.

Les signes oculaires, très fréquents, comprennent une conjonctivite avec photophobie, blépharospasme et dilatation des vaisseaux de la sclère ainsi qu'une opacification bilatérale de la cornée (kératite bleue) n'évoluant pas jusqu'à la perte de la vision. Une iridocyclite est parfois présente entraînant un myosis et un hypopion.

Une lymphadénopathie est souvent présente avec des lésions nécrotiques de la peau. Les ulcérations du bourrelet coronaire entraînent l'apparition d'une boiterie ; la chute de l'onglon est possible si la membrane kératogène est atteinte. Des lésions nerveuses ont été rapportées dans de rares cas ; d'apparition tardive, elles peuvent prendre la forme de fasciculations musculaires, d'agressivité ou d'un nystagmus. [ALZIEU (2007) ; GILIBERT (2008) ; HOLLIMAN (2005) ; MAILLARD (2007) ; THIRY (2000)]

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

En l'absence de sérologie possible, le diagnostic de certitude repose sur l'observation de la clinique et l'autopsie ainsi que sur l'isolement viral par PCR après amplification génique du matériel contenu dans les lymphocytes sanguins du malade. [THIRY (2000)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Contrairement à la FCO, le coryza gangreneux est caractérisé par un très fort taux de létalité. Les deux maladies ont une évolution très proche au début, mais lors de fièvre catarrhale maligne, les érosions sur le muflle sont beaucoup plus importantes et le jetage est plus purulent. Les lésions oculaires sont plus sévères avec une opacité cornéenne toujours présente ainsi qu'un hypopion possible (pus amassé dans la chambre antérieure de l'œil). [DERCKSEN et LEWIS (2007)]

Une vascularite peut être notée lors du développement de fièvre catarrhale maligne, elle touche plutôt des vaisseaux de taille moyenne, alors que les vaisseaux inflammés lors de FCO sont terminaux (vascularisation fine). Lors de coryza gangreneux, on notera plus fréquemment que lors de FCO : un abattement, une baisse de l'appétit, des bouses anormales, une adénomégalie bilatérale, des ulcérations interdigitées et des poumons nécrotiques. [WILLIAMSON *et al.* (2008) ; BEXIGA *et al.* (2007)]

III.1.1.6/ Peste des ruminants

EPIDEMIOLOGIE

La peste des ruminants est causée par un virus de la famille des Paramyxovirus, du genre des Morbillivirus n'existant que sous un seul sérotype mais dont la pathogénicité varie selon les lignées. Le virus se multiplie dans les cellules lymphoïdes et épithéliales, préférentiellement dans le tube digestif de l'hôte.

La morbidité et la mortalité varient fortement en fonction de la lignée virale, la contamination virale ne se fait ni par voie vectorielle, ni par voie verticale. La guérison et la vaccination entraînent une immunité à vie.

En Afrique, les cheptels bovins et les buffles sont le réservoir principal du virus, les ongulés sauvages s'infectent à leur contact et à leur tour réinfectent le bétail. Les animaux sont contaminés par les voies aériennes lors d'un contact étroit avec un animal malade, les sécrétions nasales contiennent de fortes concentrations virales. L'incubation dure 2 à 5 jours, parfois jusqu'à 2 semaines. En Europe, les porcs peuvent s'infecter après ingestion de viande crue, ils peuvent contaminer des bovins à cette occasion. Cependant la maladie n'y est actuellement plus présente.

La peste des ruminants affecte tous les âges dans les populations naïves et surtout les jeunes de l'année dans les régions enzootiques, au moment où l'immunité colostrale diminue. Un épisode fébrile aigu, une morbidité et une mortalité fortes, peuvent être des signes de la maladie. [HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques majeurs sont : la fièvre, l'anorexie, une chute de production laitière, un jetage nasal et oculaire, des érosions de la muqueuse buccale, une haleine fétide, une entérite hémorragique, une déshydratation sévère et la mort pour les lignées virales les plus agressives. Tous les stades de gravité inférieure sont possibles.

Les lésions buccales (gencives, lèvres, palais dur et mou, joues) débutent par de petits foyers gris qui fusionnent par extension de la nécrose puis laissent apparaître des plaques d'érosion rouges à l'emporte pièce. Le ptyalisme est caractéristique. Les lésions podales et mammaires sont absentes, une forte diarrhée apparaît lorsque la fièvre tombe. [HOLLIMAN (2005)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

La morbidité et la mortalité sont plus fortes lors de peste que lors de FCO. De plus la peste des ruminants n'est actuellement plus présente en Europe.

Les lésions nécrotiques du tube digestif lors de peste des ruminants sont malodorantes (diarrhée et haleine), ce qui est rare lors de FCO. Les lésions *post-mortem* du tractus digestif sont marquées et peuvent être concentrées au niveau des tissus lymphoïdes (plaques de Peyer). On n'observe jamais de lésion vésiculaire et la douleur est rare lors de peste des ruminants. [HOLLIMAN (2005) ; THIRY (2000) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

III.1.1.7/ Rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR)

EPIDEMIOLOGIE

L'IBR est causée par un virus de la famille des Herpèsvirus dont le réservoir principal est chez les bovins (pour le type 1). Le virus se multiplie dans les cellules épithéliales du tractus respiratoire, ce qui cause les principaux signes cliniques. En outre, les animaux malades peuvent être infectés de façon latente et le virus peut se réactiver lors d'un stress par exemple. La transmission se fait par contact direct, les sécrétions nasales, oculaires et génitales sont fortement infectantes. La morbidité est forte dans un groupe sensible et naïf (lors de rassemblements ou de réallotements par exemple), sinon les cas sont sporadiques, la mortalité est variable. [HOLLIMAN (2005) ; MAILLARD (2007) ; THIRY (2000) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

SIGNES CLINIQUES

Les formes cliniques sont variées : infection succinique, formes respiratoires, génitales ou nerveuses, voire forme généralisée chez le nouveau né. La présentation clinique la plus commune est une forme respiratoire qui se traduit par un érythème du mufle et des cornets nasaux. Des écoulements nasaux sont fréquents, ayant tendance à devenir muco-purulents dans les cas graves. L'hyperthermie est la règle et une conjonctivite avec larmoiement est fréquente.

Chez les animaux les plus atteints, on peut noter l'apparition de ptyalisme important et de plaques blanches nécrotiques dans les naseaux. Les difficultés respiratoires dominent le tableau clinique avec de la toux, une trachéite, une bronchite et une pneumonie secondaire.

Des lésions de la bouche sont rarement décrites et sont le plus souvent associées à un mauvais état général chez de jeunes veaux. Des ulcérations buccales peuvent dans ce cas être associées à de la diarrhée. [HOLLIMAN (2005) ; MAILLARD (2007) ; THIRY (2000) ; WILLIAMSON *et al.* (2008)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Dans le cas d'IBR forme respiratoire, les signes de dyspnée sont plutôt hauts avec une surinfection secondaire du poumon alors qu'en cas de FCO, la pathologie respiratoire profonde commence par un œdème pulmonaire. Pour les formes génitales, hors vulvo-

vaginite infectieuse caractéristique causée par l'IBR, les avortements devront être investigués par analyses sérologiques.

III.1.1.8/ Photosensibilisation

EPIDEMIOLOGIE

La photosensibilisation est une affection cutanée typiquement restreinte aux zones non pigmentées de l'épiderme exposées aux radiations solaires. Classiquement, l'animal malade a été en contact avec un agent photosensibilisant ou a ingéré des plantes hépatotoxiques avant l'exposition. [HOLLIMAN (2005)]

SIGNES CLINIQUES

Les lésions observées suite à photosensibilisation sont des brûlures plus ou moins graves causées par le rayonnement solaire. Cliniquement, un érythème peut toucher le mufler, le tour des yeux, la face et les trayons, puis évoluer en œdème et desquamation. Des paupières closes et un port tombant des oreilles peuvent être associés à un œdème sévère. [HOLLIMAN (2005)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Dans les cas de photosensibilisation, les lésions touchent principalement les zones dépilées exposées au soleil. L'intérieur de la bouche n'est jamais atteint.

III.1.1.9/ Besnoitiose

EPIDEMIOLOGIE

La besnoitiose bovine est une protozoose causée par une coccidie : *Besnoitia besnoiti* ayant pour hôte définitif un chat. L'agent pathogène peut être transmis par voie alimentaire (ingestion d'ookystes), ou vectorielle (tabanidés et stomoxes). C'est une maladie concernant plutôt les régions chaudes (Afrique, Asie, Sud de l'Europe, Amérique du Sud), surtout en période estivale dans nos régions. Les informations épidémiologiques récentes montrent une tendance de la maladie à remonter vers le Nord. Les animaux touchés ont entre 2 et 5 ans, avec une prédisposition pour les races Gasconne et Blonde d'Aquitaine.

Les parasites se développent dans l'endothélium des vaisseaux avec formation de thrombi et infarctissements. [ALZIEU (2007) ; GILIBERT (2008)]

SIGNES CLINIQUES

L'animal présente une forte hyperthermie pendant 3 à 6 jours avec abattement, anorexie, tachycardie, tachypnée et arumination. Ensuite le malade entre dans une phase d'œdèmes localisés sur la tête, l'encolure, les régions déclives et l'extrémité des membres. Ces œdèmes peuvent persister entre 1 et 4 semaines. L'œdème de la tête entraîne un rétrécissement des naseaux qui peut entraver la respiration. La peau perd peu à peu son élasticité. Les poils peuvent se hérissier sur le chanfrein, les oreilles, la région périnéale et l'encolure. Une parésie relativement importante peut être observée à cause de la douleur causée par la flexion des articulations. Les muqueuses nasales et oculaires sont inflammées ce qui entraîne un jetage séreux et un épiphora séromuqueux, puis mucopurulent.

L'observation de kystes parasitaires sur la sclère des animaux malades est pathognomonique de la maladie.

Une phase de sclérodémie suit la phase d'œdème. Des lésions congestives puis des crevasses peuvent apparaître sur les trayons, les articulations et l'ensemble des plis de la peau. Celle-ci paraît épaissie et plissée comme celle d'un éléphant. [ALZIEU (2007) ; GILIBERT (2008)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

L'expression généralisée peut être proche dans un premier temps (œdème généralisé et fièvre). Ce sont alors les analyses sérologiques qui permettront de faire la différence. Lors de maladie grave, l'aspect des lésions cutanées généralisées à tout le corps et les kystes scléreaux en cas de besnoitiose permet d'établir le diagnostic.

III.1.1.10/ Leucose bovine enzootique forme cutanée (LBE)

EPIDEMIOLOGIE

La LBE est causée par le virus de la leucose bovine, un Rétrovirus du genre Deltarétrovirus, de la famille des Retroviridae. Seuls les bovins sont sensibles à l'infection naturellement, le virus est panzootique et soumis à un plan d'éradication en Europe. La transmission se fait par voie horizontale, par voie parentérale majoritairement (injections, écornages, traumatismes...), par contact direct, par le lait et peut-être par voie vectorielle. La période d'incubation peut varier de 5 à 10 ans, le virus infecte les lymphocytes B. Des formes tumorales généralisées de la maladie affectent 0,1 à 5% des bovins infectés mais seule la forme cutanée entre dans le diagnostic différentiel de la FCO. [THIRY (2000)]

SIGNES CLINIQUES

La leucose cutanée est une forme particulière de LBE d'évolution sporadique. L'évolution est lente et progressive avec quelques épisodes de rémission. Les animaux présentent des plaques d'urticaire d'un diamètre de 3 à 4 cm sur les épaules, l'encolure et le dos en début de maladie. Ces plaques s'étendent en une dizaine de jours sur tout le corps à l'exception des parties distales. Des lésions verruqueuses et croûteuses de la taille d'une mandarine et saignant facilement se substituent aux plaques urticariennes ainsi que des nodules cutanés multiples, de formes et tailles diverses, non prurigineux, fermes, dépilés, indolores, rarement ulcérés. L'animal est atteint d'une adénomégalie généralisée (figure 26) et maigrit. [GOURREAU (2008)]

*Figure 26: Adénomégalie chez une vache atteinte de leucose bovine enzootique.
Source : Du Terrail (2008)*



DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

L'isolement viral est possible dès la 4^{ème} ou 5^{ème} semaine post-infection. La présence d'anticorps signale une infection persistante. Elle est détectée par immunodiffusion double en gélose (protéines gp51 et p24) ou par méthode ELISA sur mélanges de sérum ou de lait. [THIRY (2000)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

L'aspect nodulaire des lésions, leur localisation préférentielle sur le dos et l'encolure en cas de LBE forme cutanée et la polyadénomégalie associées permettent réaliser le diagnostic différentiel avec la FCO. Les examens complémentaires de type sérologie permettront en cas de doute de faire la différence.

III.1.1.11/ Mammite ou mammillite herpétique

EPIDEMIOLOGIE

La mammite bovine herpétique ou « pseudo dermatose nodulaire contagieuse » est causée par l'herpèsvirus bovin de type 2 appartenant à la sous famille des alpha-herpèsviridae. Ce virus est présent dans le monde entier. En zone tempérée, la maladie est fréquente en fin d'été et début d'automne en raison du nombre important de piqûres d'insectes en cette saison. En effet, le virus peut être transmis par les insectes ou à l'occasion d'une plaie cutanée. Il a un tropisme particulier pour les cellules du derme et peut persister à l'état latent dans les neurones (et probablement dans la peau) et se réactiver à diverses occasions. La multiplication virale est meilleure à une température inférieure à celle du corps : ceci pourrait être une autre explication aux saisons d'apparition de la maladie, ainsi qu'à son tropisme préférentiel pour les trayons et le mufler des jeunes. [WILLIAMSON *et al.* (2008) ; THIRY (2000)]

SIGNES CLINIQUES

Les lésions sont situées uniquement sur les trayons et la mamelle (10% des cas) des vaches adultes, préférentiellement des vaches laitières. Une plaque de peau indurée blanchâtre et translucide apparaît tout d'abord dans la peau du trayon, puis quelques vésicules se rompant lors de la traite peuvent être mises en évidence. Au niveau de la lésion, la peau s'indure et devient bleue en 24 heures puis nécrose et s'ulcère révélant un derme hémorragique. Les lésions guérissent en 4 semaines après un épisode douloureux empêchant parfois la traite. Plus rarement, le mufler et la bouche des jeunes veaux peuvent être touchés. Ils développent un érythème buccal et des ulcères circulaires sur les lèvres, les narines et le mufler. [WILLIAMSON *et al.* (2008) ; THIRY (2000)]

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Le virus peut être mis en évidence par isolement à partir de lymphes ou de croûtes présentes sur les lésions.

Les anticorps spécifiques peuvent être retrouvés par sérologie par immunofluorescence indirecte. [THIRY (2000)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

Chez les adultes la localisation unique des lésions sur les mamelles des vaches peut différencier cette affection de la FCO. La fièvre est modérée ou absente. [WILLIAMSON *et al.* (2008)]

III.1.1.12/ Maladie hémorragique épizootique des cervidés (EHD)

EPIDEMIOLOGIE

L'EHD est causée par un Orbivirus de la même famille que le BTV dont les caractéristiques biologiques et immunologiques sont très proches de certains sérotypes de la FCO. Il s'agit d'une maladie vectorielle transmise par les mêmes *Culicoïdes* que la FCO, le réservoir du virus est constitué par les ruminants sauvages comme le cerf de Virginie qui a été très étudié. Les petits ruminants sont réceptifs au virus mais ils ne présentent pas de signes cliniques. [BOTNER *et al.* (2009)]

Après déclaration de la maladie, les signes cliniques et conséquences zootechniques liés aux symptômes durent entre 3 et 30 jours. Le plus souvent, l'épisode prend une forme épizootique avec une morbidité autour de 10% et une mortalité inférieure à 1% chez les bovins.

SIGNES CLINIQUES

Cette maladie est indiscernable de la FCO. Les animaux présentent une phase d'hyperthermie pouvant atteindre les 40°C. Des réactions locales peuvent apparaître : une congestion des muqueuses, des boiteries et une raideur, des œdèmes, des érosions de la bouche, du mufle et du bourrelet coronaire, du ptyalisme, du jetage et des larmolements. Des signes cliniques généraux peuvent apparaître : apathie, anorexie, difficultés à avaler, amaigrissement, faiblesse, déshydratation. La mort peut survenir dans les 8 à 10 jours après le début des symptômes. [BREARD *et al.* (2004b) ; INABA (1975)]

Des avortements, malformations fœtales et naissances de prématurées ont été observés au Japon. [OHASHI (1999)]

COMPARAISON AVEC LA FCO

La seule différenciation possible sur le terrain entre les deux maladies est que les ovins et les caprins sont réceptifs mais pas sensibles au virus de l'EHD. La comparaison avec la FCO peut se faire par analyse épidémiologique (pas de sensibilité des ovins) ou de laboratoire.

Le diagnostic de laboratoire sérologique et virologique peut être utile pour distinguer les deux maladies mais il faut en user avec précautions. En effet de nombreuses réactions croisées existent entre les deux Orbivirus, y compris en RT-PCR.

III.1.2/ Bilan : diagnostic différentiel de la forme classique

La forme classique de FCO regroupe tous les signes connus historiquement pour la FCO chez les bovins quand ils expriment la maladie. Les fréquences d'apparition de jetage, d'irritation du mufle, de raideur des membres, d'apathie, d'amaigrissement et d'hyperthermie seraient importantes et proportionnelles aux chiffres moyens d'apparition de ces symptômes dans les enquêtes de terrain. En revanche, les symptômes pulmonaires et les œdèmes de la face sont systématiquement absents dans la description faite par Calavas *et al.* en 2010. On les rencontre néanmoins sur le terrain.

En tenant compte de cette présentation classique de la FCO, les maladies à inclure dans le diagnostic différentiel de cette forme particulière sont essentiellement en Europe la BVD, l'IBR et le coryza gangréneux (figures 27 et 28). Certaines maladies exotiques doivent cependant rester à l'esprit du praticien, notamment la fièvre aphteuse, la stomatite vésiculeuse, la peste des ruminants (figure 29) et la maladie hémorragique épizootique des cervidés (figure 30).

Figure 28: Kératite ou "œil bleu" chez un bovin atteint de coryza gangréneux. Source : Du Terrail (2008)



Figure 27: Conjonctivite, apathie, jetage et épiphora chez un bovin atteint de coryza gangréneux. Source : Du Terrail (2008)



Figure 30: Bovin atteint de peste des ruminants présentant épiphora, jetage et ptyalisme. Source : Du Terrail (2008)



Figure 29 : Œdème de l'auge, jetage, salivation et larmoiement chez un bovin atteint d'EHD. Source: CNVZRT (2006)



Lors de l'élaboration de leur étude qui a permis de définir les différentes formes cliniques à associer avec la FCO, Calavas *et al.* (2010) n'ont pas pu obtenir de critères permettant de classer les lésions mammaires (forme de questionnaire inadaptée). Hors, ces

lésions peuvent être utiles au clinicien lors du diagnostic de terrain de la FCO et lors de sa différenciation avec d'autres maladies. Voici les lésions de la mamelle et du trayon associées à la fièvre aphteuse (figure 32), à de la photosensibilisation (figure 33), au coryza gangréneux (figure 34), à la stomatite papuleuse (figure 35), à la stomatite vésiculeuse (figure 36), à la maladie des muqueuses (figure 37), et lors de thélite ulcérate herpétique (figure 38).

Figure 33: Ulcère bien délimité du trayon du à de la fièvre aphteuse chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



Figure 32: Erythème et croûtes sur le trayon dus à de la photosensibilisation chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



Figure 31: Erythème, papules et croûtes sur le trayon dus à du coryza gangreneux chez un bovin. Source : Du Terrail (2008)



Figure 34: Lésions du trayon dues à de la stomatite papuleuse chez un bovin. A gauche : stade papuleux, à droite : ulcérations. Source : Du Terrail (2008)



Figure 35: Ulcérations du trayon dues à de la stomatite vésiculeuse chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



Figure 36: Crevasses croûteuses du trayon dues à de la besnoitiose chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



Figure 37: Lésion de maladie des muqueuses au niveau du trayon chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



Figure 38: Ulcération et dermite hémorragique lors de thélite ulcérate herpétique chez un bovin. Source : Gilibert (2008)



III.1.3/ Chez l'adulte : formes cliniques atypiques de la FCO et diagnostic différentiel spécifique

Nous avons vu que la typologie de la clinique en cas de FCO pouvait varier de façon très importante en fonction des animaux. Ces présentations cliniques particulières appellent un diagnostic différentiel sensiblement modifié par rapport à celui associé à la forme « historique » de FCO.

III.1.3.1/ Diagnostic différentiel de la forme « podale »

Dans cette forme clinique, les lésions sont centrées sur le système locomoteur et les signes cliniques au niveau de la bouche et de la tête sont peu fréquents (œdème, ptyalisme, lésions et congestion buccale). On peut fréquemment rencontrer une dépression chez l'animal malade. La raideur des membres est accompagnée de lésions podales systématiques. Les maladies à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la forme podale sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6: Diagnostic différentiel de la forme podale de la FCO.

Maladie à inclure	Etiologie	Epidémiologie intra-troupeau	Signes cliniques des pieds	Signes cliniques généraux	Différentiel
Fièvre aphteuse	Aphthovirus	Epizootique, morbidité élevée, mortalité sur les jeunes veaux	Lésions vésiculeuses, puis érosions rondes espace interdigité, talons, bourrelet coronaire. Douleur +++ , boiterie possible (figure 39)	Hyperthermie, anorexie, apathie, lésions mamelle et trayons avec parfois mammite, lésions buccales, ptyalisme	Pas de pétéchie ou d'hémorragie, lésions très délimitées, pas de lésion musculaire du membre.
Stomatite vésiculeuse	Vésiculovirus	Sporadique, jeunes moins touchés que adultes	Proche fièvre aphteuse	Peu marqués	Voir fièvre aphteuse
Maladie des muqueuses	BVD-1 et BVD-2	Jeunes entre 6 mois et 2 ans. Statut IPI. Morbidité faible, mortalité forte.	Erosions et ulcérations du bourrelet coronaire, nécrose interdigitée (+++) (figure 40)	Diarrhée aqueuse ou hémorragique. Lésions nécrotiques et ulcératives de la sphère orale.	Abattement, diarrhée, lymphomégalie bilatérale, anorexie plus marqués et fréquentes que lors de FCO.
BVD aïgue	BVD-1 et BVD-2	Epizootique, morbidité>40%, mortalité>25%	Saignements sur les membres pour la forme hémorragique.	Diarrhée hémorragique +/- fréquente. Pour la forme hémorragique, saignements spontanés diffus. Ulcérations muqueuse digestive	Fréquence de la maladie. Les lésions touchent tout le membre.
EHD	Orbivirus	Comme FCO, ne touche pas les ovins	Indiscernable de la FCO Œdèmes et ecchymoses (figure 42)	Indiscernable de la FCO	Analyses de laboratoire avec tests spécifiques

Coryza gangreneux	Herpèsvirus OHV-2	Sporadique, létalité proche de 100%	Ulcérations du bourrelet coronaire et de l'espace interdigité, exongulation possible. (figure 41)	Hypertermie (+++), anorexie, agalaxie, arumination. Adénomégalie (+++). Parfois diarrhée. Lésions sur trayons, mamelle, nez et yeux. Nécrose +++ bouche et arbre respiratoire. Parfois signes neurologiques en hyper.	Taux de létalité, inflammation des vaisseaux de taille moyenne. Signes de coryza toujours présents
Besnoitiose	Besnoitia Besnoiti	Animaux entre 2 et 5 ans, prédisposition raciale	Œdème entrave flexion des articulations => parésie, boiterie due à la douleur liée aux crevasses cutanées articulaires.	Forte hyperthermie, abattement, anorexie, tachycardie, tachypnée, arumination. Œdème et peau épaissie sur tout le corps, crevasses	Lésions sur tout le corps. Aspect en "peau d'éléphant"
Arthrites	E Coli, Streptocoques...	Tous les âges, plutôt polyarthrite chez le jeune, et arthrites isolées chez l'adulte	Douleur, gonflement et chaleur en regard d'une ou plusieurs articulations. Parfois œdème dans les tissus du membre. Ulcérations libérant du pus articulaire possibles.	Hyperthermie, apathie, difficulté à se déplacer, boiterie avec ou sans appui.	La ponction articulaire ramène de la synovie purulente ou inflammatoire. Cas ponctuels le plus souvent, association avec d'autres foyers infectieux chez le jeune. Articulation isolée chez l'adulte.
IBR	Herpèsvirus BHV-1	Sporadique si endémique, morbidité forte si pop. naïve, mortalité faible, portage latent	Ulcération interdigitée (figure 43)	Avortements, conjonctivite, signes respiratoires possibles	Signes locomoteurs rares

Figure 39: Fièvre aphteuse chez un bovin. A gauche : ulcère interdigité. A droite : ulcères résultant de la rupture de vésicules sur le bourrelet coronaire et l'espace interdigité. Source : Du Terrail (2008)



Figure 40: Ulcération interdigitée et coronaire chez un bovin atteint de maladie des muqueuses. Source : Du Terrail (2008)



Figure 42: Œdème et ecchymoses dues à l'EHD chez un bovin. Source : Yaddin et al. (2008)



Figure 41: Atteinte de l'espace interdigité chez un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Du Terrail (2008)



Figure 43: Ulcération interdigitée due au virus de l'IBR. Source : Du Terrail (2008)



III.1.3.2/ Diagnostic différentiel de la forme « pulmonaire »

Pour la fièvre catarrhale ovine, la forme pulmonaire décrite par CALAVAS *et al.* en 2010 comprend des signes respiratoires hauts associés à un œdème pulmonaire important impliquant une dyspnée restrictive, une hyperthermie forte et fréquente alors que tous les signes cliniques classiques situés au niveau de la tête sont absents. Les maladies à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la forme respiratoire sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7: Diagnostic différentiel des affections respiratoires profondes bovines et signes cliniques associés. [Maillard (2007) ; Dalgleish (1991)]

Maladie à inclure	Agent biologique	Epidémiologie intra-troupeau	Signes cliniques respiratoires	Signes cliniques associés	
				Identiques à la FCO	Différents ou plus marqués que si FCO
Virus respiratoire syncytial bovin	VRSB	Très aigu, morbidité forte, mortalité variable	Signes respiratoires hauts, broncho-pneumonie, parfois syndrome de détresse respiratoire aiguë	Avortements, chutes du lait	
PI-3	Parainfluenza-virus type 3		Broncho-pneumonie souvent associée avec bactéries		
Coronavirus respiratoire bovin	Coronavirus BV (BoCOV)		Broncho-pneumonie		Troubles digestifs
Adénovirus-3			Pneumonie néonatale		Entérite néonatale
Dictyocaulose	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Fin d'été, plutôt les jeunes et les génisses	Broncho-pneumonie obstructive, toux expectorante		
IBR	Herpèsvirus BHV-1	Sporadique si endémique, morbidité forte si pop. naïve, mortalité faible, portage latent	Rhinotrachéite avec cornage parfois et pneumonie par surinfection	Avortements, conjonctivite,	Encéphalite, entérite, septicémie, mammite
Pneumonies bactériennes aiguës.	Pasteurelloses (<i>Mannheimia Haemolytica</i>), mycoplasmoses		Tachypnée, dyspnée restrictive, toux profonde	Hyperthermie, anorexie, chute du lait	
Coryza gangreneux	Herpèsvirus OHV-2	Sporadique, létalité proche de 100%	Surtout nécrose du haut appareil respiratoire, en phase terminale généralisation aux poumons.	Conjonctivite, stomatite ulcéreuse, avortements	Prostration, anorexie +++, diarrhée, adénomégalie bilatérale, hypopion et œil bleu

D'autres virus sont connus pour être des cofacteurs de pneumonies bactériennes ou virales. Ils sont pratiquement asymptomatiques s'ils sont les seuls agents causaux:

- Virus BVD-MD
- Réovirus, Rhinovirus, Influenzavirus et Torovirus [MAILLARD (2007)]

III.1.3.3/ Diagnostic différentiel de la forme « généralisée »

La forme généralisée est une forme grave, caractéristique de la maladie. L'œdème de la face y est systématique. La fréquence des signes pulmonaires, de la raideur des membres, de l'hyperthermie et de la dépression est très élevée. Il s'agit d'une des formes entraînant le plus fort taux de létalité. Les animaux concernés pourraient souffrir de maladies concomitantes dans un grand nombre de cas. Les maladies à prendre en compte dans le différentiel de la forme généralisée sont incluses dans le tableau 8.

Tableau 8: Diagnostic différentiel des œdèmes chez les bovins. Source : Smith (2009)

Maladie à inclure	Etiologie	Epidémiologie intra-troupeau	Œdèmes	Signes cliniques communs avec la FCO	Signes cliniques généraux différents de la FCO
Besnoitiose	<i>Besnoitia besnoiti</i>	Animaux entre 2 et 5 ans, prédisposition raciale	Œdèmes sur la tête (oreilles yeux naseaux), l'encolure, les régions déclives et l'extrémité des membres persistant 1 à 4 semaines	Forte hyperthermie, abattement, anorexie, tachycardie, tachypnée, arumination. Lésions sur la peau de tout le corps. Parfois boiteries sévères	Généralisation des lésions beaucoup plus marquées. Aspect en "peau d'éléphant"
EHD	Orbivirus	Comme FCO, ne touche pas les ovins	Semblables à la FCO	Indiscernables de la FCO	Diagnostic de laboratoire avec certaines précautions
Photosensibilisation	Substances hépatotoxiques	Animaux au pré	Œdèmes des parties exposées au soleil (mufle, paupière,...) ou du dos dans les cas graves	Lésions ulcérées, parfois hyperthermie, congestion des muqueuses possible	
Fasciolose	<i>Fasciola hepatica</i>	Animaux adultes, au pré, absence de suivi parasitaire	Œdèmes déclives dus à une hypoprotéïnémie (auge,...)	Amaigrissement, abattement	Hyperthermie peu fréquente, pas de signes pulmonaires
Hypo-protéïnémie	Maldigestion/ malabsorption, pertes protéiques (insuffisances rénales,...)	Tous âges	Œdèmes déclives	Fonction de la cause	Fonction de la cause
Réactions anaphylactiques	Envenimations ophidiennes, plantes et animaux urticants, ...	Tous âges, saison variable en fonction de la cause (printemps-été pour les serpents,...)	Œdèmes près du point d'inoculation : tête, membres, fourreau, mamelle,...	Œdèmes, congestion des muqueuses, parfois difficultés respiratoires, hyperthermie fréquente	Suraigu, parfois prurit, résolution rapide ou mort
Compressions veineuses	Masses, abcès du médiastin (corps étrangers, lésions de sondage, pleurésie collectée,...)	Tous âges en fonction de la cause	Œdèmes en amont de la compression : tête et encolure si compression médiastinale.	Difficultés à se déplacer, à s'alimenter selon localisation de la lésion, parfois hyperthermie, difficultés respiratoires possibles	En fonction de la localisation de la compression : ballonnement ruminal si médiastinale,...
Affections cardiaques	Péricardite sèche ou exsudative, myosites, anévrismes et thromboses...	Adultes	Œdèmes pulmonaires, ascite, œdèmes déclives	Anorexie, apathie, ...	Fatigabilité, hémoptysie, épistaxis, hyperthermie rare

III.1.3.4/ Diagnostic différentiel de la forme « coryza »

Pour la forme coryza de la FCO, la clinique de la maladie est caractérisée par des lésions et de la congestion de la bouche, du ptyalisme, du jetage, une irritation du muflle et un œdème de la face. Il est à noter que la cyanose de la langue est présente chez un bovin sur six dans cette forme alors que l'incidence de ce signe est négligeable sur l'ensemble des autres formes de FCO. C'est le seul signe pathognomonique de la maladie. Les aspects principaux des maladies à prendre en compte pour la forme coryza sont reportés dans le tableau 9.

Le point principal permettant de différencier la FCO des autres maladies est la présence de pétéchies et d'hémorragies sans forcément d'ulcérations sur les tissus cutanés et l'aspect mal délimité des lésions. La vascularite concerne les vaisseaux terminaux.

Tableau 9: Diagnostic différentiel de la forme « coryza » de la FCO

Maladie à inclure	Agent biologique	Epidémiologie intra-troupeau	Signes cliniques centrés sur la tête	Signes cliniques généraux	Différentiel
Photo-sensibilisation	Agents photo-sensibilisants, plantes hépatotoxiques	Sporadique	Erythème puis œdème et desquamation sur le muflle, le tour des yeux. Parfois œdème généralisé de la tête (figure 45)	Parfois hyperthermie et apathie. Lésions sur les trayons possibles. Parfois généralisation sur la ligne du dos.	Jamais de lésions dans la bouche
Fièvre aphteuse	Aphthovirus	Epizootique, morbidité élevée	Lésions vésiculeuses, puis érosions rondes, langue gencives palais lèvres. Ptyalisme. Jetage (figure 44)	Hyperthermie, anorexie, apathie, lésions mamelle et trayons avec parfois mammites, lésions podales	Pas de pétéchies ou d'hémorragies, lésions très délimitées
Stomatite vésiculeuse	Vésiculovirus	Sporadique, jeunes moins touchés que les adultes	Proche fièvre aphteuse (figure 46)	Peu marqués	Voir fièvre aphteuse
Coryza gangreneux	Herpèsvirus OHV-2	Sporadique, létalité proche de 100%	Jetage et larmolement séreux ou purulent. Lésions buccales multifocales érosives et nécrotiques (+++). Photophobie. (figure 47)	Hyperthermie (+++), anorexie, agalaxie, arumination. Adénomégalie (+++). Parfois diarrhée. Lésions sur trayons, mamelle, bourrelet coronaire. Signes respiratoires. Parfois signes neurologiques en hyper.	Taux de létalité, lésions oculaires et muflle beaucoup plus importantes, inflammation des vaisseaux de taille moyenne.
Maladie des muqueuses	BVD-1 et BVD-2	Jeunes entre 6 mois et 2 ans. Statut IPI. Morbidité faible, mortalité forte.	Croûtes sur le muflle, nécrose de la muqueuse orale, ulcérations sur gencives, langue, palais dur, commissure des lèvres. Absence de vésicules (figure 48)	Diarrhée aqueuse ou hémorragique. Boiteries si lésions sur le bourrelet coronaire, nécrose interdigitée possible.	Abattement, diarrhée, lymphomégalie bilatérale et anorexie plus marquées et fréquentes que lors de FCO.
BVD aiguë	BVD-1 et BVD-2	Epizootique, morbidité>40%, mortalité>25%	Erosion de la muqueuse digestive (bouche, muflle, œsophage...). (figure 49)	Diarrhée hémorragique +/- fréquente. Pour la forme hémorragique, saignements spontanés diffus. Avortements.	Fréquence de la maladie, abondance des lésions hémorragiques.
Stomatite papuleuse	Parapoxvirus	épizootique chez les jeunes de moins de 6 mois	Papules érythémateuses +/- granuleuses rouges à brunes à centre parfois nécrotique bouche et muflle (figure 50-51)	Parfois lésions sur les trayons des vaches laitières.	Lésions papuleuses et plutôt nécrotiques, ulcération rare et secondaire.

Peste des ruminants	Morbillivirus	Divers selon les souches	Jetage, ptyalisme et larmoiement. Lésions nécrotiques miliaires puis ulcérées fusionnant ensuite sur gencives, lèvres palais dur et mou, joues. (figure 52)	Hyperthermie, anorexie, agalaxie, entérite hémorragique très importante. Lésions podales et mammaires absentes.	Morbidité et mortalité plus fortes, lésions nécrotiques du tube digestif malodorantes, pas de douleur cutanée, pas de lésions vésiculaires.
IBR	Herpèsvirus BHV-1	Sporadique si endémique, morbidité forte si pop. naïve, mortalité faible, portage latent	Erythème et écoulements muflé et cornets nasaux. Erosions (figure 53)	Forme respiratoire commune: toux, trachéite, bronchite +/- pneumonie. Avortements.	Lésions buccales rares. Peu d'ulcération par rapport à la FCO et nécrose présente
Besnoitiose	Besnoitia Besnoiti	Animaux entre 2 et 5 ans, prédisposition raciale	Oedème de la tête, perte d'élasticité de la peau, pachydermisation. Ulcérations secondaires	Forte hyperthermie, abattement, anorexie, tachycardie, tachypnée, arumination. Lésions sur la peau de tout le corps. Parfois boiteries sévères	Généralisation des lésions beaucoup plus marquées. Aspect en "peau d'éléphant"
EHD	Orbivirus	Comme FCO, ne touche pas les ovins	Indiscernables de la FCO (figure 54)	Indiscernables de la FCO	Analyses de laboratoire avec test spécifiques

Figure 44: Croûtes et ulcérations sur le muflé d'un bovin atteint de photosensibilisation. Source : Williamson et al. (2008)



Figure 46: Ulcère sur les gencives et ptyalisme chez un bovin atteint de stomatite vésiculeuse. Source : Du Terrail (2008)



Figure 48: Ulcérations de la lèvre supérieure, du palais (à gauche) et de l'œsophage (à droite) chez un bovin atteint de maladie des muqueuses. Source : Williamson et al. (2008)



Figure 45: Bovins atteints de fièvre aphteuse. A gauche : aphtes ulcérés volumineux sur le muflé et la gencive. Source : Du Terrail (2008). A droite : ulcération sur le muflé. Source : Williamson et al. (2008).



Figure 47 : Croûtes, érosions et jetage mucopurulent sur le muflé d'un bovin atteint de coryza gangreneux. Source : Williamson et al. (2008)



Figure 49: Jetage mucopurulent et ulcérations sur le mufle d'un bovin atteint par le virus de la BVD-MD. Source : Du Terrail (2008)



Figure 51: Lésions de régénération épithéliale avec bord œdémateux sur le bord interne des lèvres d'un bovin atteint de stomatite papuleuse. Source : Du Terrail (2008)



Figure 54: Maladie hémorragique des cervidés. En haut : congestion et suffusion hémorragique sur le plancher de la cavité buccale. Source : Du Terrail (2008). En bas : érosions sur les gencives. Source: Temizel et al. (2009)



Figure 50: Papule due à la stomatite papuleuse sur le mufle d'un bovin. Source : Du Terrail (2008)



Figure 52: Lésions ulcérées nécrotiques sur la gencive d'un bovin atteint de peste bovine. Source : Du Terrail (2008)



Figure 53: Bovin atteint d'IBR. En haut: congestion de la muqueuse nasale, jetage et ptyalisme, en bas: exulcérations en carte de géographie sur la langue Source : Du Terrail (2008)



III.1.3.4/ Diagnostic différentiel de la forme « génitale »

C'est probablement la forme entraînant le plus de conséquences économiques, y compris à long terme, dans les élevages. La fréquence des avortements est très élevée (20%), le fonctionnement reproductif est touché dans 16% des cas. Par contre, dans aucun des cas observés on n'a noté de signe clinique au niveau de la bouche ou de la tête. Les principales causes d'avortements chez les bovins sont décrites dans le tableau 10.

Tableau 10: Principales causes d'avortements chez les bovins. [Smith (2009)]

Maladie à inclure	Agent biologique	Stade de gestation lors de l'avortement	Lésions fœtales majeures
IBR	BHV-1	5 à 9 mois	Nécrose multifocale avec inclusion intranucléaires (foie, poumons, rate, rein)
BVD	Pestivirus	Tous stades	Anomalies du système nerveux et musculo-squelettique, cardiovasculaire, respiratoire...
Néosporose	<i>Neospora caninum</i>	Moitié de gestation	Nécrose et calcifications des cotylédons
Brucellose	<i>Brucella abortus</i>	Troisième trimestre	Placentite, sérosités fibrineuses, broncho-pneumonie
Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Proche du terme	Placentite nécrosante
Chlamydie	<i>Chlamydia psittaci</i>		Placentite nécrosante
Campylobactériose	<i>Campylobacter fetus</i> ,...	Normalement mort embryonnaire précoce	Placentite, sérosités fibrineuses, broncho-pneumonie, hépatite
Haemophilose	<i>Haemophilus somnus</i>	Tous stades	Placentite
Leptospirose	<i>Leptospira interrogans</i>	5 à 9 mois	Placentite et parfois ictère, œdème, dégénérescence et inflammation rénale
Salmonellose	<i>Salmonella</i> Dublin, <i>S.typhimurium</i>	Troisième trimestre	Placentite
Aspergillose	<i>Aspergillus fumigatus</i> ...	Troisième trimestre	Placentite, broncho-pneumonie, dermatite
Rift Valley Fever	Phlebovirus	Tous stades	Fœtus autolysés, hépatite nécrosante

III.1.4/ Diagnostic différentiel chez le veau infecté *in-utero*

Nous avons vu précédemment que l'infection *in-utero* du fœtus bovin entraînait des lésions cérébrales cavitaires et de l'hydranencéphalie chez le veau nouveau-né à terme ou avorté. Ces lésions sont rencontrées dans d'autres maladies dont la clinique concernant le veau nouveau-né est développée ci-après.

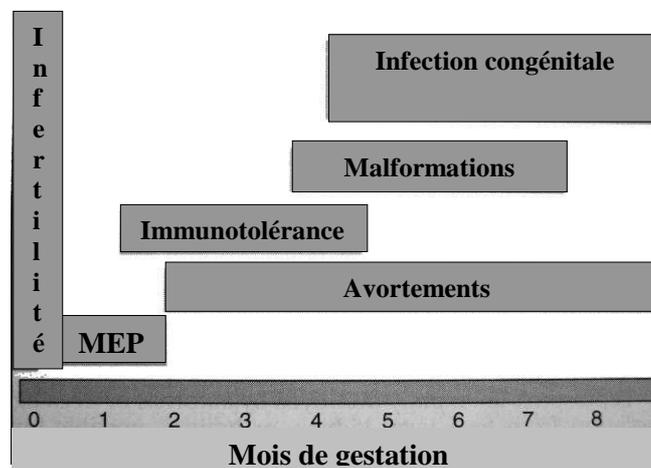
III.1.4.1/ BVD

Le virus de la BVD peut induire diverses lésions teratogéniques affectant divers appareils en fonction de la souche virale et du stade de gestation au moment de l'infection fœtale (Figure 55). [SMITH (2009) ; THIRY (2000)]. Les lésions principales observées chez les veaux sont:

- Des malformations nerveuses : microencéphalie, hypoplasie cérébelleuse, hydranencéphalie, hydrocéphalie, myélinisation déficiente ; avec tremblements, ataxie cinétique, démarche ébrieuse non corrigée par le contrôle de la vue ;
- Des malformations oculaires : cataracte, dégénérescence rétinienne, névrite du nerf optique ;
- Des anomalies du poil : hypotrichose, alopecie. [WASHBURN et STREETER (2004)]

Figure 55: Perturbations de la reproduction chez les bovins après une infection par le virus du BVD en fonction du stade de gestation. Source: Smith (2009)

MEP= mortalité embryonnaire précoce



La différenciation avec le virus de la FCO pour les avortons va se faire par virologie. Nous avons parlé du cas des veaux IPI plus haut et des malformations congénitales induites par le virus de la BVD qui sont généralement létales.

III.1.4.2/ Virus Akabane

Il s'agit d'un arbovirus faisant partie du séro-groupe Simbu du genre des Bunyavirus, de la famille des Bunyaviridae. Le virus n'est actuellement pas présent en Europe. L'infection du bovin après sa naissance est asymptomatique mais le passage transplacentaire du virus à

certaines stades de gestation est responsable du syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie. [THIRY (2000) ; WASHBURN ET STREETER (2004)]

- L'arthrogrypose est observée après une infection entre 4 et 6 mois de gestation. Elle touche 30 à 50% des veaux infectés et est caractérisée par le blocage en flexion ou en extension de certaines articulations. Les articulations, le plus souvent le carpe et le tarse ne sont pas mobilisables. Les veaux meurent en période néonatale.
- L'hydranencéphalie est observée après une infection entre 3 et 4 mois de gestation. C'est l'une des conséquences de l'encéphalomyélite et de la polymyosite causées par l'infection virale avec l'hydrocéphalie, les lésions spongiformes, l'atteinte de neurones moteurs. Les veaux ne présentant que cette pathologie peuvent survivre quelques semaines à quelques mois.

En l'absence de présence du virus sur le territoire européen, la probabilité de confondre les deux maladies pour un praticien français est faible. Cependant, en cas de doute, un examen virologique sur l'avorton pourra trancher.

III.1.4.3/ Néosporose à *Neospora caninum*

Il s'agit d'un protozoaire, dont le cycle fécal-oral a pour hôte intermédiaire les ruminants dont les bovins. Le parasite infecte le bovin adulte par ingestion d'aliment contaminé par des selles canines. Lorsque les femelles sont gestantes, *Neospora* peut traverser la barrière transplacentaire et infecter le fœtus, ce qui aboutit le plus fréquemment à un avortement. [BUGHIN *et al.* (2009)]

- La méningo-encéphalite est l'affection la plus fréquente, et les lésions macroscopiques sont quasiment inexistantes. Les lésions microscopiques consistent en une nécrose multifocale et une infiltration de nombreux tissus (système nerveux central, foie, cœur...) par des cellules mononuclées.
- Dans de rares cas le fœtus arrive à terme. Il présente une symptomatologie nerveuse avec : flexion ou hyperextension des membres, ataxie, diminution du réflexe rotulien, diminution de la proprioception et parfois, exophtalmie.
- L'hydranencéphalie et l'hydrocéphalie sont possibles dans de rares cas.

La différenciation de cette maladie avec la FCO passe essentiellement par des examens de laboratoire sur l'avorton visant à isoler le parasite.

III.1.4.4/ Carence maternelle en vitamine A

La vitamine A, aussi appelée rétinol, est trouvée dans les plantes vertes ; elle peut aussi être synthétisée par les cellules intestinales (foie et intestins) à partir de précurseurs comme le β -carotène. En raison de leur alimentation très céréalière, les animaux à l'engraissement sont plus touchés par cette carence, en effet les aliments type céréale, pulpe de betterave, sont naturellement pauvres en rétinol. Cette vitamine est très instable ce qui limite l'enrichissement des aliments. Dans de rares cas une mère gestante peut être concernée par cette carence et donner naissance à un veau carencé lui aussi. Le déficit en vitamine A entraîne une augmentation de la pression intracrânienne et une dégénérescence des nerfs de la vue.

- Les signes cliniques majeurs chez les veaux sont : convulsions, dépression et cécité. D'autres signes plus ou moins liés à des affections concomitantes peuvent intervenir : anorexie, retard de croissance, diarrhée, pneumonie. Les réflexes photomoteurs sont absents à cause d'une dégénérescence de la rétine et du nerf II (contrairement à la polyencéphalomalacie et aux intoxications).

- L'hydranencéphalie et l'hydrocéphalie peuvent intervenir dans les cas les plus graves. [BUGHIN *et al.* (2009) ; SMITH (2009)]
- Dans certains cas, des malformations oculaires telles que l'exophtalmie ou la microphthalmie peuvent intervenir. Le cas d'un veau charolais carencé en vitamine A, né de mère carencée en vitamine A à été décrit en France en 2007. L'animal présentait à la fois une microphthalmie bilatérale plus marquée à gauche, des ulcérations gingivales et une tachycardie avec un souffle cardiaque bilatéral. Les analyses virologiques et en sérologiques pour le BVD étaient négatives. A l'autopsie, le veau présentait une hypogénésie des nerfs optiques, un liquide de couleur anormale (rouge et brune) était présent dans chaque œil avec une rétine atrophiée, le cristallin et d'humeur vitrée étaient absents. Le cœur présentait une communication interventriculaire, une hypertrophie du ventricule gauche, une dextroposition de l'aorte et une sténose de la veine pulmonaire, éléments déterminant la tétralogie de Fallot. Des ulcères étaient présents sur une caillette oedématisée. Le cerveau était normal. [MILLEMANN *et al.* (2007)]

En raison de la rareté de cette situation, la carence maternelle en vitamine A est peu diagnostiquée ; un examen histologique du système nerveux central des veaux nouveau-nés pourrait être déterminant.

III.1.4.5/ Fièvre de la Vallée du Rift

C'est une maladie causée par un arbovirus zoonotique de la famille des Bunyavirus du genre Phlebovirus, responsable d'épisodes aigus ou subaigus chez les ruminants domestiques en Afrique.

La maladie est responsable d'avortements et de mortalité importante alors que moins de 10% des adultes meurent. Les signes cliniques sont une anorexie, de la diarrhée, une chute de production laitière, du ptyalisme et du jetage nasal. Sur les jeunes, un ictère est souvent présent, dû à une hépatite nécrosante. [GERDES (2002)]

- Les avortements sont fréquents (40 à 100% de prévalence). Les fœtus sont souvent autolysés et sont souvent atteints d'une hépatite sévère.
- Certaines lignées virales sont susceptibles d'entraîner des malformations fœtales.

Ce virus étant essentiellement présent en Afrique, la probabilité de confondre les deux maladies pour un praticien français est faible. Cependant, en cas de doute un examen virologique sur l'avorton pourra trancher.

III.1.4.6/ Toxoplasmose à *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii est un protozoaire responsable d'avortements chez les ovins et caprins, plus rarement chez les bovins.

- Les fœtus présentent des lésions d'encéphalomyélite non suppurée, aboutissant dans certains cas à de l'hydranencéphalie et de l'hydrocéphalie ;
- Certains fœtus peuvent présenter des pneumonies, une myocardite ou une hépatite [BUGHIN J *et al.* (2009) ; SMITH (2009)].

Cette affection est rare, elle aussi.

III.1.4.7/ Origine héréditaire : encéphalopathie héréditaire, dysmyélinies, abiotrophie des cellules de purkinje

Ces maladies, rares, seront à rechercher plutôt dans un contexte de malformations fœtales récurrentes dans un élevage, étalées dans le temps, touchant plutôt certaines lignées d'animaux et en l'absence de résultats positifs aux analyses de recherche d'autres maladies telles que le BVD et la néosporose.

III.1.4.8/ Bilan

Les principales maladies pouvant atteindre les fœtus bovins *in utero* et provoquer des malformations fœtales sont synthétisées dans le tableau 11.

Tableau 11: Principales maladies du diagnostic différentiel de la FCO chez le veau infecté *in utero*

Maladie	Agent pathogène / Etiologie	Possibilité de naissance d'un nouveau-né viable	Anomalies de l'encéphale	Anomalies des yeux et des nerfs	Anomalies des membres	Autres anomalies
BVD/MD	BVD-1 et BVD-2	Oui	Microencéphalie, hypoplasie cérébelleuse, hydranencéphalie, hydrocéphalie, myélinisation défectueuse	Cataracte, dégénérescence rétinienne, névrite du nerf optique	Rares	Hypotrichose, alopecie
Virus Akabane	Bunyavirus	Oui (mort rapide)	Hydranencéphalie	Non	Arthrogrypose tarse et carpe	Non
Néosporose	<i>Neospora caninum</i>	Oui (rarement)	Méningo-encéphalite et plus rarement hydrocéphalie ou hydranencéphalie	Exophtalmie	Non	Non
Carence maternelle en vitamine A	Hypovitaminose A	Oui	Hydranencéphalie hydrocéphalie	Dégénérescence de la rétine et du nerf II, exophtalmie, microphthalmie	Non	Malformations cardiaques (tetralogie de Fallot)
Fièvre de la vallée du rift	Bunyavirus	Non	Rares	Non	Diverses	Hépatite nécrosante
Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>	Oui	Encéphalomyélite non suppurée, hydranencéphalie et hydrocéphalie	Rares	Non	Pneumonies, myocardite, hépatite
Malformation héréditaire	Génétique	Oui	Diverses	Diverses	Diverses	Diverses

III.2/ Diagnostic de laboratoire

La FCO figurant sur la liste de l'OIE, la détection rapide et précise des foyers est indispensable. De plus, pour le clinicien, le diagnostic de laboratoire est souvent déterminant dans la résolution d'un diagnostic différentiel. Nous allons aborder dans cette partie les différents examens pouvant être effectués ou demandés par le vétérinaire pour diagnostiquer un cas de FCO.

III.2.1/ Nécropsie et histologie

Chez les ovins, il existe en plus des lésions classiques d'œdème généralisé, de pétéchies et de cyanose, des lésions nécropsiques pathognomoniques de la FCO : il s'agit d'hémorragies sur la paroi artérielle à la base de l'aorte. [SAILLEAU *et al.* (2006)]

Les lésions mises en évidence à l'autopsie chez les bovins sont beaucoup plus frustes. Darpel *et al.* (2007) ont décrit les principales lésions observables sur les bovins à partir des lésions nécropsiques vues sur des veaux infectés expérimentalement.

Les veaux présentaient tous une lymphadénopathie 10 jours après infection ; chez certains, elle était suppurée avec des pétéchies dans les nœuds lymphatiques (démonstré 30 jours après infection). Ont été mises en évidence des pétéchies sur de nombreux autres organes dont la racine de la langue, la rate et les reins. Les poumons des veaux paraissaient tous sains mais les observations de terrain incitent à penser que des lésions d'œdème peuvent être retrouvées. Enfin, tous les veaux étudiés présentaient une lésion hémorragique de gravité variable sur l'extérieur de la paroi aortique comme observé chez les ovins.

III.2.2/ Sérologie

La sérologie est un test à la fois sensible et spécifique pour le diagnostic de la FCO. Sur les multiples techniques développées, deux sont recommandées par l'OIE: l'immunodiffusion en gélose et l'ELISA de compétition (cette dernière étant la plus utilisée en France actuellement). Ces deux techniques permettent la reconnaissance des anticorps dirigés contre les épitopes communs aux 24 sérotypes du virus de la FCO en identifiant la réponse immune dirigée contre la protéine VP2. En immunodiffusion, les sérums contenant des anticorps dirigés contre d'autres Orbivirus (par exemple la maladie hémorragique des cervidés) peuvent réagir non spécifiquement. La méthode ELISA est sensible et plus spécifique que l'immunodiffusion. [AFSHAR (1994) ; ZIENTARA (2007)]

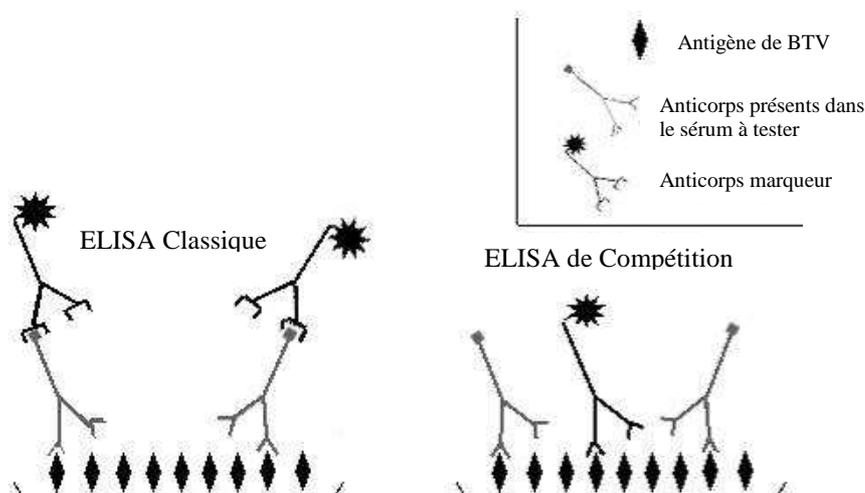
Les anticorps sériques sont détectables en moyenne 8 à 10 jours après le début de l'infection et peuvent persister plusieurs années.

III.2.2.1/ ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de compétition

La méthode ELISA classique commence par l'incubation du sérum testé avec de l'antigène de BTV préparé sur culture cellulaire. Si des anticorps sont présents, ils se fixent sur l'antigène. Le marquage des anticorps se fait par adjonction d'une enzyme liée à des anticorps anti-marqueurs bovins. Après rinçage, un substrat est ajouté : une réaction colorée est observée en cas de réaction du sérum testé avec l'antigène.

La méthode ELISA de compétition diffère par le site de fixation de l'anticorps lié à l'enzyme marqueur (Figure 56). En effet, cet « anticorps marqueur » se fixe sur les molécules d'antigène de BTV laissées libres par le sérum test (en cas de non présence d'anticorps dans le sérum testé). Lors de cette technique, le sérum testé et les anticorps marqueurs sont ajoutés en même temps aux antigènes fixés, d'où le terme « compétition ». Cette méthode est plus sensible que la précédente, et, surtout, elle peut permettre le testage du sérum de tous types d'animaux. En effet, il n'est plus nécessaire de développer un anticorps marqueur différent pour chaque espèce différente testée. [AFSHAR (1994)]

Figure 56: Comparaison du mécanisme moléculaire de la sérologie ELISA et ELISA de compétition



Le test ELISA est le test immunologique le plus sensible qui permette de mettre en évidence des anticorps anti-BTV, il s'appuie sur les propriétés antigéniques de VP7, protéine virale très conservée. VP7 induisant des anticorps dirigés contre des protéines de groupe, il est impossible de déterminer le sérotype du virus avec lequel l'animal a été infecté en cas de test positif. [AFSHAR *et al.* (1987)]

Actuellement, en raison de leur facilité d'utilisation, de la précocité de la détection des anticorps par rapport à l'infection et de leur bonne détection des 24 sérotypes du virus de la FCO, deux tests ELISA de compétition sont recommandés par la Communauté Européenne : le test Pourquier et le test ID-Vet. Un troisième test (BDSL) a été écarté en raison de sa complexité d'utilisation (4 heures avant réponse contre 1 heure pour les autres tests), c'était pourtant le plus sensible [BATTEN *et al.* (2008)]. Le test ID-Vet permet une détection précoce des anticorps sériques entre 9 et 14 jours post infection, il a une sensibilité de 98% et une spécificité de 100%. [KRAMPS *et al.* (2008)]

Une étude menée en 2008 visait à évaluer le bien-fondé de l'utilisation de la méthode c-ELISA en routine par détermination de la sensibilité et de la spécificité relative des méthodes c-ELISA et RT-PCR en temps réel en tant que « Gold Standard » (ou méthode de référence) (ELISA (Se = 87,8% ; Sp = 98,2%), RT-PCR (Se = 99,5% ; Sp = 98,5%)). La moins grande sensibilité de la méthode ELISA (moins coûteuse et plus rapide que la méthode RT-PCR) semble due à un prélèvement sur des animaux à un stade très précoce de la maladie. Le prélèvement des animaux pour lesquels il y a suspicion clinique augmente cette sensibilité en permettant d'utiliser le test de façon fiable comme test diagnostique. [VANDENBUSSCHE *et al.* (2008)]

III.2.2.2/ ELISA indirect

Un test ELISA indirect sur lait est mis en vente par ID-Vet. Ce test met en évidence les anticorps spécifiques contre la protéine VP7, il n'est donc pas spécifique du sérotype viral. Son intérêt réside dans la facilité et le faible coût de la collecte des échantillons de lait.

Une étude menée en 2008 a permis de démontrer une très grande sensibilité (98,9%) et une grande spécificité (96,5%) du test. Ce test serait donc bien positionné pour déterminer si un troupeau est séropositif ou non en première intention. L'usage d'autres tests complémentaires pourrait être utile pour déterminer la présence de faux positifs. [KRAMPS *et al.* (2008)]

III.2.2.3/ Immunodiffusion en gélose

L'immunodiffusion en gélose repose sur la mise en évidence des anticorps sériques du sérum testé par précipitation de ces anticorps au contact d'un antigène après migration dans un gel d'agar. Le test le plus courant utilise un antigène soluble purifié préparé à partir de cultures cellulaires infectées. La réaction est toujours comparée avec un sérum contrôle préparé à partir du sang d'un animal hyperimmunisé. Le test est effectué dans des boîtes de pétri remplies de gel d'agarose à 0,9% disposant d'une cupule centrale et de 6 cupules périphériques. La cupule centrale contient l'antigène et les cupules périphériques les sérums à tester et les sérums témoins. La migration des éléments contenus dans chaque cupule les conduit à se rencontrer. Des lignes de dépôts d'immuns complexes apparaissent après 24 heures d'incubation en face des cupules dont le sérum contient des anticorps. [AFSHAR (1994)]

Ce test est simple à mettre en œuvre et l'obtention des résultats est rapide, cependant sa sensibilité et sa spécificité sont faibles. En effet, ce test peut réagir avec d'autres Orbivirus dont celui de la maladie épizootique des cervidés.

L'immunodiffusion en gélose permet une détection des anticorps à partir de la première ou de la deuxième semaine post inoculation intraveineuse et jusqu'à 2 ans après celle-ci. La séroconversion peut être retardée ou absente lors d'inoculation sous cutanée ou intradermique. Les taux sanguins d'anticorps amenant une réponse positive doivent en effet être importants.

III.2.2.4/ Séroneutralisation sur culture cellulaire

L'identification du sérotype viral est effectuée par séroneutralisation sur culture de cellules. Le laboratoire français de référence pour la sérologie est le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), département d'élevage et médecine vétérinaire des pays tropicaux (EMVT) à Montpellier. Cette dernière technique est la seule technique sérologique permettant de déterminer le sérotype viral. La séroneutralisation différentielle utilise des sérums spécifiques des 24 sérotypes viraux. Elle est cependant beaucoup moins précise que les tests ELISA et nécessite une interprétation difficile, surtout si l'animal est exposé à plusieurs sérotypes viraux.

III.2.3/ Virologie

Un diagnostic virologique permet de prouver la présence du virus par mise en évidence directe de l'agent infectieux ou de son génome. Le laboratoire français de référence pour la virologie est l'AFSSA-LERP AZ de Maisons-Alfort (Agence française de sécurité sanitaire des aliments - Laboratoire d'études et de recherches en pathologies animales et zoonoses) [ZIENTARA (2007)]. Depuis le 20 mai 2009, 60 autres LVD sont habilités à réaliser le diagnostic virologique et le génotypage des BTV-1 et 8.

III.2.3.1/ Prélèvements

Selon ce qui est disponible, les recherches en virologie s'effectuent sur :

- ❖ Sang total (5mL) collecté sur tube EDTA si l'animal est vivant ;
- ❖ Organes (rate, cœur et/ou ganglions lymphatiques) prélevés le plus rapidement possible post-mortem ;
- ❖ Le sperme récolté en phase virémique peut servir à l'isolement viral en cas de doute sur le caractère infectant des taureaux.

Les prélèvements sont acheminés réfrigérés au laboratoire. [AFSHAR (1994) ZIENTARA (2007)]

III.2.3.2/ Virologie par technique de RT-PCR

La RT-PCR en temps réel est en Europe la méthode de référence pour l'identification du génome du virus de la FCO. Elle est plus rapide que la PCR conventionnelle, permet une réduction des contaminations et une automatisation des manœuvres.

La méthode consiste en l'isolement d'un fragment d'ARN viral, en sa conversion en ADN puis en l'amplification (multiplication en laboratoire) du fragment de génome obtenu pour l'identifier à l'aide de séquences connues.

(1) Séquençage et sélection d'amorces.

Le séquençage de segments d'ARN permet de sélectionner les amorces qui serviront dans le test de RT-PCR (Tableau 12). On peut utiliser des amorces issues de segments conservés (codant VP3, VP6, VP7, NS1 par exemple) pour réaliser un diagnostic de groupe. Les amorces issues de segments conservés (codant VP2 ou NS3) renseignent sur le sérotype viral.

(2) Trousses de diagnostic et de typage.

Des trousse de RT-PCR en temps réel ont été mises au point par des sociétés privées, puis validées par le laboratoire national de référence. Elles sont actuellement utilisées en routine.

Il existe actuellement des kits de RT-PCR en temps réel dits duplex, permettant le diagnostic soit du groupe de la FCO, soit du génotype 1 de la FCO, soit du génotype 8 de la FCO.

D'autres kits de RT-PCR en temps réel sont dits triplex. Ils permettent le diagnostic soit du groupe de la FCO et du génotype 1 de la FCO, soit du groupe de la FCO et du génotype 8 de la FCO

Un diagnostic rapide (sous 24h) de présence du virus BTV est possible par amplification de gènes hautement conservés chez les 24 sérotypes (segments 7, 8, 9 et 10).

Des techniques spécifiques de type viral permettant l'identification du sérotype ont été développées. En France, on utilise cette technique pour les sérotypes 1, 2, 4, 8, 9 et 16. Les méthodes RT-PCR possèdent une excellente spécificité (99%).

Tableau 12: Publications récentes existant sur les différentes méthodes de détection du virus de la FCO. [Hoffmann et al.(2008)]

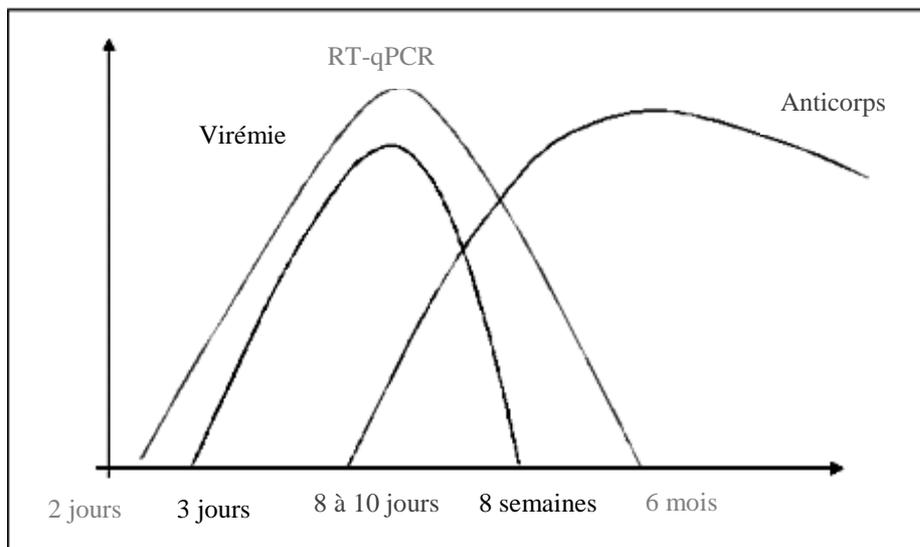
FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfert

Segment 1 du BTV (VP1)	RT-PCR Duplex	Shaw et al.(2007)	Représentatif des 24 sérotypes et des différentes lignées. Capable de différencier les lignées virales de l'Est et de l'Ouest.
Segment 1 du BTV (VP1)	RT-PCR en un temps	Toussaint et al. (2007)	Représentatif des 24 sérotypes et des différentes lignées du Bassin Méditerranéen
Segment 5 du BTV (NS1)	RT-PCR en deux temps	Toussaint et al. (2007)	Représentatif des 24 sérotypes et des différentes lignées du Bassin Méditerranéen
Segment 5 du BTV (NS1)	RT-PCR en un temps	Polci et al. (2007)	Représentatif des sérotypes 2, 4, 9 et 16 isolés en Italie et des différentes lignées virales de ces sérotypes.
Segment 5 du BTV (NS1)	RT-PCR en un temps	Jimenez-Clavera et al. (2006)	Représentatif de 17 sérotypes (BTV-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 23)
Segment 5 du BTV (NS1)	RT-PCR en un temps	Wilson et al. (2004)	Représentatif de 11 sérotypes (BTV-1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19)
Segment 10 du BTV (NS3)	Test de fluorescence « molecular beacon »	Orru et al. (2006)	Représentatif de 10 sérotypes (BTV-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 16)
Segment 2 du BTV (VP2)	RT-PCR FRET	De Santis et al. (2004) ; Orru et al. (2004)	Peu différencier le vaccin et les différentes lignées du BTV-2

III.2.3.3/ Cinétique des paramètres biologiques suite à une infection par le virus de la FCO

Après infection, le virus est détectable au niveau sanguin de 5 à 6 jours post infection jusqu'à 20 à 30 jours. La virémie maximale est de 8 semaines (90 jours). Les tests en RT-PCR permettent de détecter du virus de 2 jours à 6-7 mois (200 jours) environ post-infection. En règle générale, si l'isolement viral est possible, le test RT-PCR est positif. L'ensemble de ces données, synthétisées sur la figure 57, démontrent qu'un animal dont le test PCR est positif n'est pas forcément à risque au niveau infectieux. L'interprétation des résultats de test par RT-PCR doit donc être prudente.

Figure 57: Cinétique des paramètres biologiques suite à une infection par le virus de la FCO. Source : Zientara et al. (2009)



III.2.3.4/ Interprétation de la RT-PCR

Afin d'affiner l'interprétation des résultats de RT-PCR en temps réel, un paramètre particulier est pris en compte : le Cycle Threshold (Ct) ou seuil de cycles.

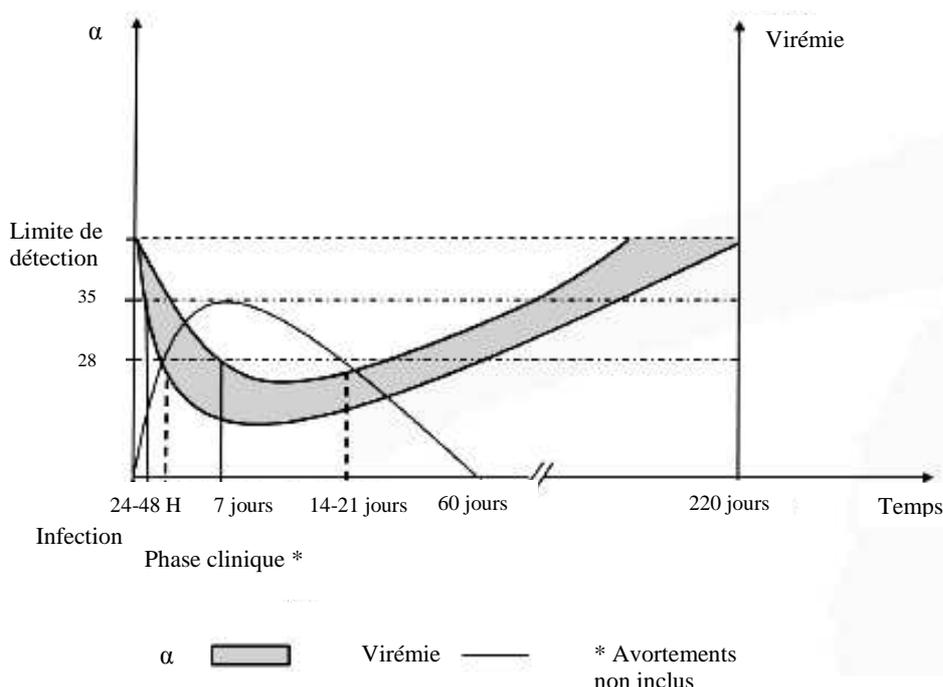
Le « Ct » représente le nombre de cycles de réplication nécessaire avant que le fragment de génome amplifié atteigne le seuil où il peut être détecté. Ainsi, plus un fragment a besoin d'être amplifié, plus le Ct augmente et plus la quantité d'ARN viral de départ était faible. On attendra donc en phase active de l'infection un Ct petit et un Ct grand lorsque le virus contenu dans l'organisme du malade n'est plus infectieux ou que l'inoculation est très récente. La cinétique d'évolution du Ct pendant une infection par le BTV peut être schématisée comme dans le tableau 13. [BELBIS *et al.* (2009)]

Tableau 13: Interprétation des valeurs de Ct en fonction du stade post infectieux.

Statut infectieux	Naïf	post infection immédiate	Virémie	Guérison avec persistance de génome viral	Guérison
Résultat de la RT-PCR	-	+	+	+	-
Valeur du Ct		Elevée	Faible	Elevée	
Durée post infection		Heures ou jours suivant l'inoculation virale	Dès la première semaine post-inoculation	Dès 60 à 90 jours post-inoculation	Dès 140 jours post-inoculation

Actuellement, l'imprécision du test réside dans le fait qu'aucun seuil de Ct n'a été expérimentalement déterminé pour pouvoir préciser de façon certaine le caractère infectieux ou non du virus. Un avis de l'AFSSA du 8 septembre 2009 précise les limites d'interprétation des tests en cas de Ct élevé en s'appuyant sur la figure 58.

Figure 58: Cinétique de la virémie et de la valeur du Ct chez un bovin non vacciné infecté par le virus de la FCO. Source AFSSA (2009d)



- Un Ct supérieur à 35 correspondrait à une impossibilité d'isoler le virus.
Un Ct compris entre 35 et 40 confirmerait l'hypothèse d'une infection ancienne, le foyer étant alors considéré comme résolu si aucun animal infecté par le BTV et « dangereux » n'est présent dans l'exploitation.
- Un Ct supérieur à 40 fait considérer l'animal comme non infecté.
- Un Ct de 28 serait évoqué pour déterminer le caractère infectieux ou non du virus.
Un Ct inférieur à 28 signerait une infection récente d'un animal pour lequel l'identification du sérotype virale est généralement possible. L'animal est considéré comme dangereux et appartenant à un foyer actif.
Un Ct compris entre 28 et 35 induit un essai d'isolement viral. Si l'isolement est positif, l'animal est dangereux et le foyer actif. Si l'isolement n'est pas possible, l'infection est considérée comme ancienne et le foyer résolu sous réserve de l'absence d'autres animaux infectés dans le cheptel.

Même si cette méthode est considérée comme satisfaisante, seule la technique d'isolement viral permet de déterminer de façon certaine le caractère infectieux ou non du virus ainsi que la détermination de son sérotype.

III.2.3.5/ Isolement viral

L'isolement viral est la seule méthode de diagnostic de certitude pour la FCO. Sa réalisation est complexe et le résultat ne peut être attendu avant 15 jours à un mois après prélèvement.

1. Inoculation sur animal vivant

C'est la méthode historique d'isolation virale (1902). C'est aussi la méthode la plus sensible et la plus spécifique. Les ovins supportent très bien l'injection intraveineuse de gros volumes d'inoculum (200mL) pouvant contenir divers composants (sang hémolysé, suspensions de tissus, broyats d'insectes). Le plus souvent l'inoculation se fait par voie intradermique et sous cutanée combinées. Les moutons développant des signes cliniques ou effectuant une séroconversion positivent le test.

La méthode a été délaissée suite au développement des techniques de culture cellulaire. [AFSHAR (1994)]

2. Inoculation sur œuf embryonné

On inocule le virus sur œuf embryonné de poule de 9 à 12 jours d'âge. Les embryons infectés commencent à mourir 24h après infection suite à des hémorragies importantes. Cette étape sert d'amplification virale. Les embryons morts entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour sont récupérés, broyés, puis inoculés à des cultures cellulaires.

Des essais d'utilisation de cellules endothéliales d'artère pulmonaire de veaux se sont montrés intéressants pour détecter le virus de la FCO. Mais cette technique est moins sensible et les très faibles taux viraux peuvent échapper à la détection. De plus la détection du virus peut se faire sur une période plus courte que lors d'utilisation d'œufs embryonnés. [AFSHAR (1994)]

3. Inoculation sur culture cellulaire

Le virus est ensuite transféré sur cultures cellulaires BHK (baby hamster kidney) ou Vero (african green monkey kidney). Si certains Orbivirus comme celui responsable de la maladie hémorragique des cervidés, peuvent être isolés uniquement avec un passage sur

culture cellulaire, le virus BTV nécessite le plus souvent une amplification par des passages sur œufs embryonnés. Cette étape permet la recherche des effets cytopathogènes dus au virus. [AFSHAR (1994)]

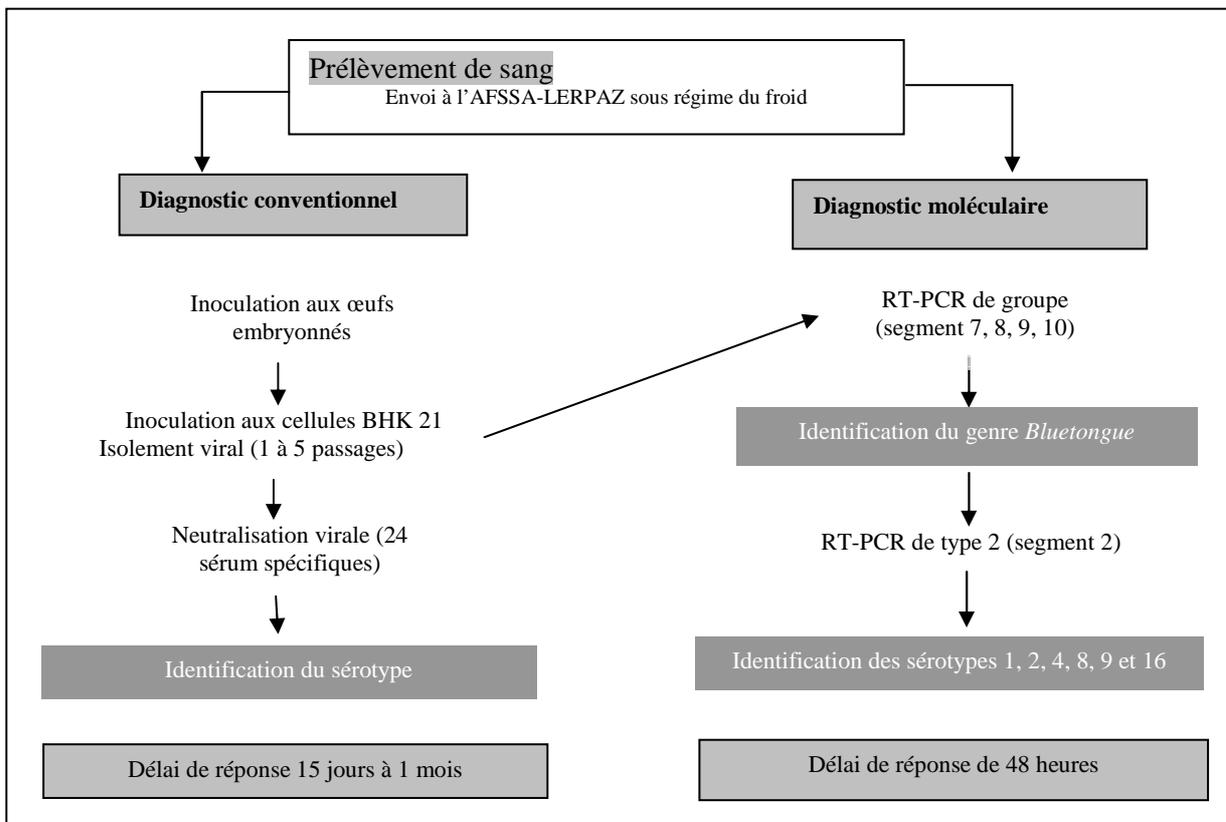
4. Typage du virus

Le typage du virus est effectué par neutralisation du virus sur les cultures cellulaires à l'aide d'un des 24 sérums hyper-immuns spécifiques existant, produits sur mouton ou sur lapin. Le temps nécessaire à l'examen varie entre 15 jours et 1 mois selon le nombre de passages sur cellules permettant d'isoler le virus. [AFSHAR (1994)]

III.2.3.6/ Mode opératoire de l'AFSSA-LERPAZ

Une note de service du 15 juin 2010 de la DGAL précise que tout prélèvement ayant donné un résultat positif en PCR de groupe, quel que soit son Ct devra systématiquement faire l'objet d'une analyse de typage pour les sérotypes 1 et 8. Si cette analyse revient négative et que le Ct de la PCR de groupe est inférieur ou égal à 35, le prélèvement concerné devra immédiatement être envoyé au laboratoire de référence et la DGAL prévenue. Il s'agirait d'une suspicion d'apparition d'un autre sérotype. Le mode opératoire employé par l'AFSSA-LERPAZ est détaillé dans la figure 59.

Figure 59: Diagnostic virologique et moléculaire du virus de la FCO. Source : Sailleau et al. (2006)



IV/ Conséquences de l'expression clinique de FCO dans un troupeau bovin

IV.1/ Traitement curatif

La fièvre catarrhale ovine est due à un virus. A ce titre aucun traitement spécifique n'existe pour soigner la maladie.

Cependant :

- certains traitements symptomatiques du type anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être efficaces pour lutter contre l'hyperthermie et la douleur liées à l'infection ;
- les surinfections cutanées et pulmonaires liées aux lésions virales peuvent être gérées à l'aide d'administration d'antibiotiques à large spectre pendant quelques jours et d'applications de topiques cicatrisants ;
- si l'œdème pulmonaire est grave, les diurétiques pourront être employés judicieusement.

IV.2/ Mesures réglementaires en France

La FCO appartient à la liste de l'OIE en raison de l'impact économique qu'elle a sur les systèmes d'élevage. En France elle appartient à la liste des MARC (maladies animales réputées contagieuses). Cette appellation permet la mise en place d'un certain nombre de mesures réglementaires en cas de suspicion ou de confirmation d'un cas de FCO. [DUFOR (2007)]

IV.2.1/ Mesures de police sanitaire en cas de suspicion

Lors de toute suspicion d'un cas de FCO, l'arrêté des mesures techniques relatif à la FCO du 17 février 2010 prévoit que la suspicion soit déclarée immédiatement auprès de la DDSV concernée, le préfet doit sur proposition du directeur de la DDSV prendre un arrêté de mise sous surveillance (APMS) de l'exploitation concernée.

Des mesures doivent être prises sur le terrain :

- recensement des animaux, vivants, malades ou morts ;
- interdiction de tout mouvement d'animaux d'espèces sensibles (ainsi que des embryons, ovules ou sperme) ;
- confinement des animaux sensibles aux heures d'activité du vecteur ;
- traitement insecticide sur les animaux ;
- visites vétérinaires régulières avec examen clinique approfondi des malades, autopsie des animaux euthanasiés et réalisation de prélèvements en vue d'analyses ;
- destruction, élimination, incinération ou enfouissement des cadavres ;
- réalisation d'une enquête épidémiologique (origines possible de l'infection, identification des exploitations ayant pu être infectées par la même source, durée de période possible de séjour du virus dans l'exploitation, mouvements d'animaux, présence du vecteur de la maladie et des lieux propices à son développement, prélèvements dans des exploitations sentinelles) ;
- traitement insecticide des bâtiments.

Ces mesures sont prescrites par ordonnance par le vétérinaire sanitaire et doivent être appliquées par le détenteur des animaux sans délai. Le préfet est en droit de faire appliquer les mêmes mesures à d'autres exploitations de la même zone si la maladie est suspectée d'y avoir été transmise.

IV.2.2/ Mesures de police sanitaire en cas de confirmation

Dès la confirmation de l'existence du virus de la FCO sur l'exploitation, le préfet, sur proposition du directeur de la DDSV, prend un arrêté portant déclaration d'infection (APDI). Cet arrêté reste valable tant qu'une preuve de l'absence de circulation virale n'aura pas été apportée.

Cet arrêté prévoit la mise en place d'un périmètre interdit de 20 kilomètres autour du foyer de FCO. Ce périmètre peut être élargi sur proposition du ministre de l'agriculture. Dans l'exploitation infectée, le préfet peut décider de l'euthanasie des animaux présentant des signes de FCO et de l'abattage en abattoir des animaux des espèces sensibles non malades présents sur l'exploitation.

Ces mesures s'appliquent au site d'exploitation sur lequel les animaux ont été trouvés positifs (en cas d'exploitation possédant plusieurs sites d'élevage), et aux animaux partageant le même pâturage. Ces mesures peuvent être étendues à toute exploitation du périmètre interdit possédant un animal avec des signes cliniques de FCO même en l'attente des résultats d'analyse.

L'arrêté de déclaration d'infection prévoit aussi une zone de protection de 100km minimum autour du foyer et une zone de surveillance de 10km autour de la zone de protection.

Dans la zone de protection doivent être effectuées sous autorité du préfet :

- un recensement des exploitations détentrices d'animaux sensibles ;
- des visites vétérinaires périodiques dans des exploitations désignées par le directeur des DDSV ;
- une interdiction de sortie de la zone de protection des animaux sensibles (plus ovules, embryons et sperme) ;
- une désinfection et une désinsectisation des véhicules utilisés pour le transport d'animaux traversant la zone ;
- un suivi par enquête de la présence et de la distribution des *Culicoïdes*.

Le ministre de l'agriculture peut délimiter par arrêté une zone de vaccination obligatoire contre un sérotype donné à l'intérieur de la zone de protection sans que la circulation du sérotype n'ait été mise en évidence. Dans les deux zones, le préfet peut interdire ou réglementer les foires, marchés ou rassemblements d'animaux sensibles et prescrire des mesures renforcées de surveillance, sur proposition du DDSV.

Concernant l'interdiction des déplacements, le préfet peut accorder des dérogations au transport et déplacement d'animaux sur instruction du ministre de l'agriculture publiée au journal officiel (JO). Ces animaux ne peuvent être destinés aux échanges intercommunautaires qui s'ils sont en règle avec les exigences de ce marché.

L'arrêté du 28 octobre 2009 a défini les zones actuelles de protection et de surveillance. Il s'agit de l'ensemble du territoire français continental, de la Corse (Haute-Corse et Corse-du-Sud), de la Guadeloupe, de la Guyane, de la Martinique et de l'île de la Réunion.

IV.2.3/ Réglementation des déplacements d'animaux non vaccinés

Le déplacement des animaux est défini en fonction de la mise en place des zones réglementées (70 km autour des foyers) et des zones indemnes. Les règles varient en fonction de la destination des animaux (abattage, engraissement, élevage), de leur âge (jeunes de moins d'un mois, ...), de leur statut immunitaire (vaccinés, immunisés, naïfs,...) et du type de mouvements (transhumances, manifestations, ...).

Les déplacements d'animaux dans un cadre d'épizootie de FCO peuvent être soumis à obligation de désinsectisation. La désinsectisation n'est plus obligatoire dès 60 jours après la période d'inactivité vectorielle et jusqu'à sa reprise.

Les traitements insecticides doivent être notés dans le carnet sanitaire, les ordonnances doivent être conservées 5 ans et accompagner les animaux en cas de déplacement. Les éleveurs doivent délivrer lors du départ des animaux une attestation sur l'honneur mentionnant : les numéros d'identification des animaux traités, le nom du médicament, la date et l'heure d'administration du traitement.

CAS DU MOUVEMENT D'ANIMAUX D'UNE ZONE REGLEMENTEE A UNE ZONE INDEMNNE

Dans ce cas, on doit pouvoir garantir le statut sanitaire des animaux.

- S'ils ne sont pas vaccinés, on garantit l'absence de portage viral par une analyse réalisée 7 jours avant le départ. Les animaux doivent être protégés contre les *Culicoïdes* (chimiquement ou saison d'inactivité vectorielle), le plus souvent par une application d'insecticide 14 jours avant une analyse virologique et 28 jours avant une analyse sérologique. Afin de prévenir d'éventuelles infections tardives qui ne seraient pas détectées par l'analyse. Si la désinsectisation a lieu sans discontinuer pendant 60 jours avant le départ, le mouvement des animaux est possible sans analyse.

CAS DU TRANSIT D'ANIMAUX PAR UNE ZONE DIFFERENTE DE LA ZONE DE DEPART

Il s'agit des déplacements de zone indemne vers zone indemne en passant par la zone réglementée ou de zone réglementée vers zone réglementée en passant par une zone indemne.

- Ces transits sont autorisés si les animaux sont désinsectisés avant le chargement et les véhicules nettoyés et désinsectisés.

CAS DE DEPLACEMENTS DES ANIMAUX DE MOINS DE 30 JOURS D'UNE ZONE REGLEMENTEE A UNE ZONE INDEMNNE POUR ENGRAISSEMENT

Une désinsectisation doit avoir lieu avant la sortie de l'exploitation et être poursuivie pendant 60 jours. Les véhicules de transport, centres de rassemblement éventuels et ateliers d'engraissement de destination doivent être désinsectisés eux aussi.

TRANSHUMANCES : MOUVEMENTS D'ANIMAUX D'UNE ZONE REGLEMENTEE VERS UNE ZONE INDEMNNE

Une désinsectisation des animaux et des véhicules a lieu avant le chargement. A l'arrivée, les animaux sont isolés dans des bâtiments fermés et désinsectisés, ils sont soumis à

un test de dépistage virologique ou sérologique. La protection contre les vecteurs doit être maintenue en l'attente des résultats d'analyse.

MANIFESTATIONS : FOIRES, MARCHES...

- En zone indemne les conditions générales s'appliquent.
- En zone réglementée, la désinsectisation des animaux et des véhicules doit être réalisée avant le départ ; si les animaux viennent d'une zone indemne, elle doit être maintenue pendant le séjour et poursuivie jusqu'à obtention des résultats des tests réalisés dans les 14 jours après le retour pour les tests virologiques, dans les 28 jours suivant le retour pour les tests sérologiques.

CAS DU DEPLACEMENT D'ANIMAUX GESTANTS

Afin de prémunir une zone indemne du risque de transmission BTV par un veau né infecté *in utero*, l'une des deux conditions suivantes doit désormais être remplie pour pouvoir envoyer une femelle gestante d'une zone réglementée vers une zone indemne pour un sérotype donné dans un autre Etat Membre de l'Union Européenne:

- Soit, protection contre les vecteurs d'au moins 28 jours et sérologie négative dans les 7 jours précédant le départ ;
- Soit, avant l'insémination ou la saillie : soit primo vaccination avec installation de l'immunité et PCR négative au moins 14 jours après, soit femelle non vaccinée et séropositive depuis plus de 60 jours (ou plus de 30 jours avec une PCR négative) et moins de 360 jours.

CAS DU DEPLACEMENT D'ANIMAUX VACCINES

Les animaux doivent être valablement vaccinés au moins 2 mois avant le départ. Les animaux provenant de zones réglementées doivent présenter une PCR négative avant le départ.

IV.2.4/ Stratégies vaccinales en France

IV.2.4.1/ En 2008

Après le début de l'épizootie de BTV sérotype 8, le gouvernement s'est retrouvé face à deux stratégies vaccinales possibles.

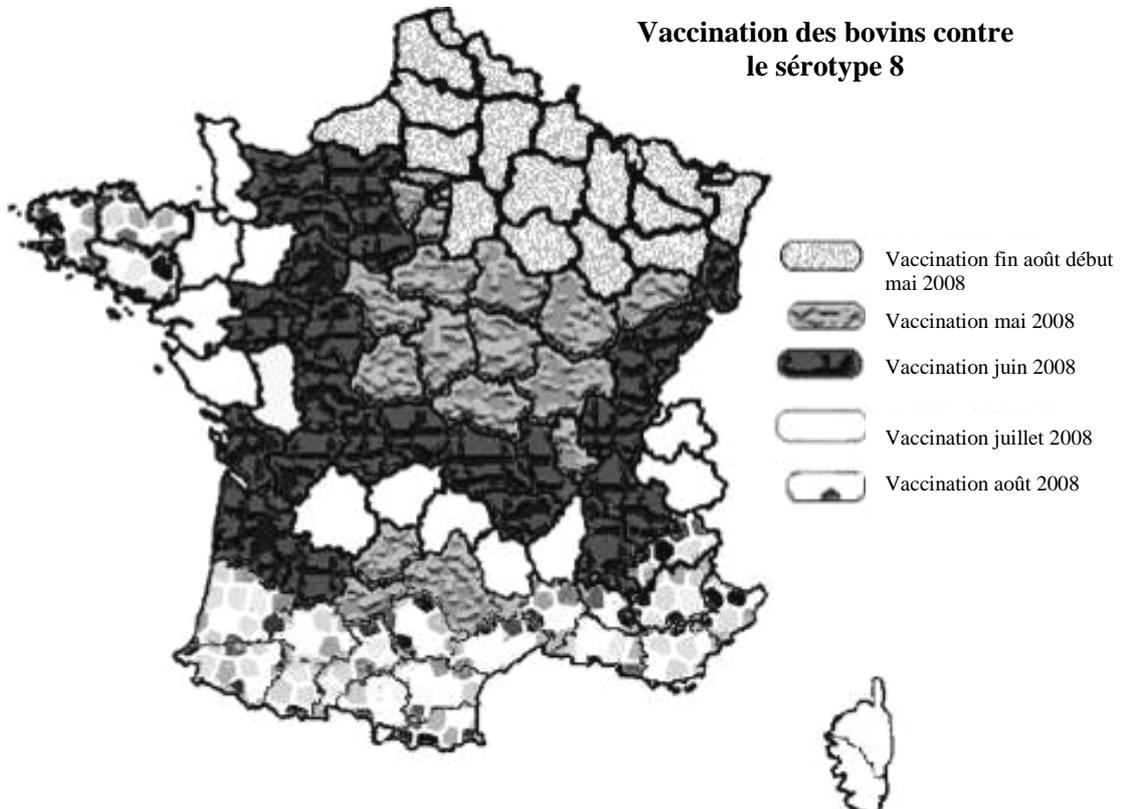
Le 23 avril 2008, la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation) publie une note d'information précisant la stratégie vaccinale adoptée par la France pour la première vague de vaccination FCO. La vaccination FCO contre le sérotype 8 est facultative, sauf pour les bovins destinés aux échanges internationaux pour lesquels la vaccination est obligatoire.

Il a été décidé de vacciner en premier lieu les 16 départements infectés en 2006 (Figure 60). Dans un second temps, la vaccination des départements du Lot, Tarn-et-Garonne et Aveyron devait créer une zone tampon destinée à enrayer la progression du virus. Deux autres départements (la Gironde et le Lot-et-Garonne) étaient initialement prévus dans cette zone, mais la vaccination a été retardée afin de la réaliser en même temps que celle contre le BTV-1.

Les autres départements ont été vaccinés en 2008 dans un ordre fonction de l'impact de la FCO dans ces départements en 2007.

La décision du type d'animaux à vacciner prioritairement a été laissée à l'appréciation des localités sous responsabilité du préfet, les animaux soumis à transhumance étant vaccinés prioritairement.

Figure 60: Prévisionnel de vaccination en France lors de l'été 2008 (première saison de vaccination). Source : Institut de l'Elevage et al. (2010)



Dans un rapport d'information du sénat du 10 juillet 2008 [BRICQ (2008)], l'auteur rappelle que le 5 mars 2008, l'AFSSA avait donné un avis pratiquement inverse à la stratégie de vaccination centrifuge menée par le ministère de l'agriculture. En tenant compte de l'immunité naturelle acquise par les animaux infectés lors des épisodes 2006-2007, l'AFSSA préconisait : « Afin de limiter l'incidence de la FCO à sérotype 8 en France et de participer à la limitation de l'extension du front épizootique (notamment vers la zone où une circulation du sérotype 1 a été identifiée), le Gecu (groupe d'expertise collectif d'urgence) FCO recommande de commencer une vaccination obligatoire contre ce sérotype, des ruminants domestiques réceptifs (bovins, ovins, caprins), immédiatement, tout le long du front de la maladie à la fin de l'année 2007, puis de la poursuivre au cours du trimestre à venir de façon centripète vers le cœur de la zone atteinte par le sérotype 8 en 2007 ». Dans un second avis du 17 mars 2008, l'AFSSA soulignait son désaccord avec la stratégie vaccinale choisie : « La vaccination facultative contre le sérotype 8 sur la plus grande partie du territoire ne répond pas de façon optimale à des objectifs d'ordre épidémiologique et risque probablement d'être moins efficace pour limiter l'incidence et l'extension de la maladie qu'une vaccination obligatoire ciblée dans certaines zones géographiques ».

IV.2.4.2/ Campagne 2008-2009

L'Arrêté du 4 novembre 2008 précise les conditions de vaccination pour la campagne 2008-2009. La vaccination est rendue obligatoire, contre les sérotypes 1 et 8, le 4 novembre 2008 pour une période de 12 mois par le vétérinaire sanitaire. Des animaux sont dérogataires à la vaccination pour cette campagne : il s'agit des bovins destinés à être abattus avant l'âge de 10 mois et des animaux directement destinés à l'abattage après une période d'engraissement conduite en milieu clos et protégé des vecteurs. De plus, un éleveur a le droit de demander une dérogation à la DDSV dans certaines conditions.

IV.2.4.3/ Campagne 2009-2010

MESURES APPLICABLES PENDANT LA CAMPAGNE

Le prolongement de la vaccination obligatoire a été décidé le 2 novembre 2009 pour une durée de 12 mois [DGAL (2009)]. Elle est réalisée dans les exploitations par le vétérinaire sanitaire ou des aides employés par ce dernier (jeunes diplômés ou étudiants de fin de dernière année autorisés à exercer) sur les bovins à partir de 10 semaines. Un document d'accompagnement de la vaccination (DAV) doit être complété à chaque opération de vaccination et transmis à la DDSV dans les 15 jours suivant l'acte. La prise en charge du vaccin et de l'acte vaccinal par l'Etat a eu lieu jusqu'au 31 mars 2010 puis a été prolongée jusqu'au 31 juin 2010.

La vaccination est réalisée de façon simultanée pour les sérotypes 1 et 8, elle doit si possible être couplée avec d'autres interventions réalisées dans le cheptel (prophylaxie, tuberculination,...). Le rappel annuel devra être effectué dans un délai inférieur à 12 mois avec une tolérance d'un mois pour les animaux ne quittant pas le territoire. Les jeunes animaux ou les animaux nouvellement introduits dans l'élevage doivent être vaccinés avant l'âge de 6 mois.

La Corse est dans un cas particulier car elle est réglementée pour les sérotypes 1, 2, 4, 8 et 16. La vaccination est obligatoire pour les sérotypes 1, 2 et 4. La vaccination pour le sérotype 8 est facultative et non prise en charge par l'Etat.

DEROGATIONS A LA VACCINATION

La note d'information de la DGAL du 30 Octobre 2009 précisant l'arrêté du 28 Octobre 2009 fixe aussi les mesures qui concernent les dérogations à la vaccination.

Les dérogations à la vaccination sont exceptionnelles et ne doivent pas conduire à une exposition supérieure des élevages voisins au risque de la FCO. D'une part, elles concernent les animaux à haute valeur génétique des centres d'insémination artificielle, les animaux de réforme destinés à l'abattoir dans les 4 mois suivant la date anniversaire de la précédente vaccination et les animaux de moins de 10 mois destinés à la boucherie sur le territoire national. D'autre part elles s'adressent aux éleveurs qui ne veulent pas, pour des raisons éthiques, s'engager dans le processus de vaccination, à condition que les exploitations concernées ne soient pas des foyers de FCO et qu'elles ne pratiquent pas la transhumance. Les dérogations ne peuvent concerner que la totalité du cheptel.

Ainsi, un protocole dérogatoire a été mis en place visant à démontrer l'absence de circulation virale dans le troupeau. Au moment de la demande de dérogation, le responsable doit présenter :

- des analyses virologiques réalisées sur un échantillon représentatif du troupeau (10 animaux minimum et nombre de prélèvements croissant en fonction du nombre de bovins présents sur l'exploitation). Les prélèvements sont effectués par le vétérinaire sanitaire sur tube de sang EDTA. Les frais liés aux prélèvements et aux analyses sont à la charge du demandeur ;
- un inventaire des animaux concernés (nombre) ;
- une acceptation par l'éleveur des risques pris, des conditions d'applications de la dérogation (visite de surveillance au cours de l'année 2010, suppression de la dérogation si l'exploitation devient foyer, conditions avant mouvements d'animaux), de l'absence d'indemnisation de la part de l'Etat.

Les conditions liées à l'obtention de la dérogation à la vaccination portent sur 3 points :

- La surveillance du cheptel par le vétérinaire sanitaire doit être effectuée lors d'une visite spécifique de surveillance de la FCO au cours de l'année 2010.
- L'élevage ne doit pas être considéré comme foyer de FCO. S'il le devient, la dérogation n'est plus applicable et le cheptel doit être vacciné.
- Les mouvements d'animaux sont réglementés. Il est prévu avant tout mouvement :
 - soit qu'une désinsectisation aura lieu 14 jours avant le départ, puis un prélèvement sanguin pour analyse virologique 7 jours avant le départ avec un résultat négatif. Les rassemblements d'animaux non vaccinés sont interdits.
 - soit que les animaux auront été préalablement vaccinés, avec attente d'un délai permettant la mise en place de l'immunité vaccinale avant tout mouvement.

En cas d'abattage, ces mesures ne s'appliquent pas ; les animaux doivent être transportés directement jusqu'à l'abattoir, les animaux et les véhicules devant être désinsectisés avant le départ de l'exploitation.

IV.2.4.4/ Stratégies d'avenir

Dans un avis rendu le 3 juillet 2009, l'AFSSA fait le point sur les options de vaccination volontaire ou obligatoire en France. En l'absence d'objectifs clairs concernant la vaccination (limitation globale de l'extension géographique de la FCO, du nombre de foyers, du nombre de cas, limitation des pertes économiques liées à la FCO ou éradication de la maladie), son efficacité dans un cadre obligatoire ou facultatif est difficile à évaluer.

- Pour espérer une éradication de l'infection, une vaccination obligatoire de masse est conseillée à l'échelle communautaire de façon concertée et pour plusieurs années.
- Pour tous les objectifs de maîtrise ou d'éradication de la FCO, la vaccination reste le meilleur moyen à notre disposition.
- L'immunité acquise lors des premiers contacts avec l'agent infectieux et lors des premières campagnes de vaccination doit limiter le nombre de cas cliniques sur le territoire. Ceci s'est vérifié lors de la saison estivale 2009.
- Il n'est pas envisageable qu'une éradication ait lieu après une seule année de vaccination obligatoire. Si la vaccination facultative était retenue en 2009-2010. Elle ne pourrait aboutir qu'à une persistance du virus sur le territoire avec une variation cyclique du nombre de cas et de foyers recensés. Cet avis a conduit à rendre obligatoire la vaccination en 2009-2010.

Lors de la campagne de vaccination 2010-2011, la vaccination ne sera plus obligatoire sur le territoire français. Elle sera volontaire et laissée sous la responsabilité de chaque éleveur. La vaccination pourra être réalisée par l'éleveur lui-même (ou par son vétérinaire si l'éleveur le souhaite) si les animaux restent sur le territoire national. Les animaux destinés aux échanges intercommunautaires devront continuer à être vaccinés par le vétérinaire sanitaire.

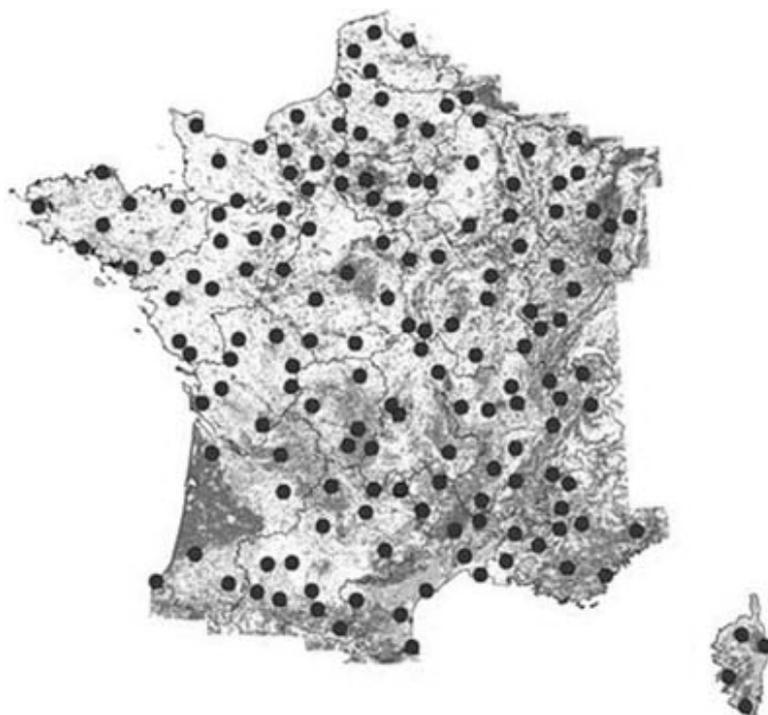
Cette décision vient à l'encontre d'un avis de l'AFSSA du 22 juin 2010 qui précise que les sérotypes BTV-1 et BTV-8 sont probablement encore présents sur le territoire continental français et que la probabilité de circulation virale en 2010 est élevée à très élevée. L'AFSSA préconise le maintien de la vaccination généralisée (80 à 90% du cheptel réceptif) en 2010-2011, le maintien des mesures de surveillance et de dépistage de l'infection pour cette même période et l'analyse en 2010 des résultats de surveillance épidémiologique de la FCO en 2010.

Le GDS France a réagi à cette annonce en appelant à ne pas baisser la garde et à poursuivre une vaccination de masse des élevages. [INSTITUT DE L'ELEVAGE *et al.* (2010)]

IV.2.5/ Surveillance du vecteur

De nombreuses opérations de piégeage (figure 61) de *Culicoides* sont effectuées sur le terrain dans le but de déterminer les zones et les périodes d'activité vectorielle. Les insectes sont ensuite examinés par RT-PCR pour déterminer s'ils sont ou non porteurs du BTV-8. Ces actions sont à la charge des DSV.

Figure 61: Situation géographique des 60 sites de piégeage des Culicoides en France actuellement. Source: Institut de l'Elevage et al. (2010)



IV.3/ Outils disponibles pour la lutte contre la FCO

IV.3.1/ Vaccination

IV.3.1.1/ Particularité de la vaccination pratiquée en Europe du Nord

D'après un document co-rédigé par la SNGTV et le MAAP (Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche) en décembre 2009 [SNGTV ET MAAP (2009)], l'intérêt de la vaccination en général est :

- d'empêcher l'apparition des symptômes d'une maladie ;
- de réduire voire de bloquer la virémie, qui en dessous d'un certain seuil a de très faibles probabilités d'entraîner la contamination d'un moucheron. Ceci bloquerait le cycle de la maladie ;
- de contribuer à l'éradication d'une maladie si la vaccination est massive (au moins 80% des individus sensibles).

Lors de l'épizootie de FCO sérotype 8 qui a touché l'Europe du Nord, au vu de l'importance de la clinique exprimée chez les bovins, des implications économiques accompagnant la contamination des cheptels et de la présence de la Fièvre Catarrhale Ovine sur la liste de l'OIE, une vaccination de masse a été décidée. Or, l'immunité croisée naturelle contre le virus BTV étant quasiment nulle, un appel d'offre a été organisé en 2007 par l'Etat en vue de la fabrication de vaccins monovalents contre les sérotypes 1 et 8 du virus de la FCO. La vaccination se ferait avec des vaccins inactivés et non vivants (Tableau 14). Nous ne nous intéresserons ici qu'aux vaccins contre le BTV-8.

Les premiers vaccins, fabriqués en 2008, n'ont obtenu en raison de la rapidité de leur conception et de leur mise sur le marché qu'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). L'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'a été possible que plus tard, certaines études étant encore en cours à ce jour. [VANNIER *et al.* (2010)]

Le recours à l'ATU est réservé à des cas de crise sanitaire ou d'épizootie quand il n'y a pas de médicament vétérinaire pour lequel une AMM a été accordée sur le marché. Cette autorisation particulière permet la mise sur le marché de spécialités pour lesquelles la documentation scientifique n'est pas suffisante pour l'obtention d'une AMM. Le fabricant doit tout de même fournir des données dans les domaines de qualité pharmaceutique, d'innocuité et d'efficacité du médicament mais les exigences peuvent être moins fortes que dans le cadre d'une AMM. L'autorisation est délivrée pour un an, son renouvellement repose sur un bilan annuel dans lequel sont notées les données sur l'évolution de la maladie, le recueil des cas de pharmacovigilance, les chiffres de vente et l'avancement des études en cours pour le dossier d'AMM. [AFSSA (2008)]

Les spécialités sous ATU réclament de la part du praticien la mise en application de la cascade. Dans le cas de leur emploi, la vaccination ne peut pas être obligatoire. Dans ce cas précis, les délais d'attente conventionnels de 7 jours pour le lait et de 28 jours pour la viande n'ont pas à être appliqués.

Tableau 14: Comparaison vaccins vivants atténués et vaccins inactivés.
Source : Zientara et al. (2008) ; Noad et Roy (2009)

	Principe/ Caractéristiques	Avantages	Inconvénients	Efficacité
Vaccins vivants atténués	<p>Vaccins produits à partir de souches virales non pathogènes (avirulentes, très peu virulentes ou atténuation de la virulence par passages sur cultures cellulaires ou œufs embryonnés.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Les souches vaccinales gardent la capacité de se multiplier 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Immunité cellulaire et humorale; ❖ Une seule injection est nécessaire avec un rappel annuel; ❖ Peu coûteux. 	<p>Si pas assez atténués, risque de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Chute de la production laitière chez les brebis (20 à 30%). ❖ Mortalité embryonnaire, avortements, tératogenèse (+++ si 1er tiers de gestation). ❖ Dissémination des souches vaccinales par les <i>Culicoides</i> (avec les mêmes risques que la vaccination dans des cheptels non vaccinés). + risque de réassortiment de génome avec des souches sauvages. ❖ Aucune possibilité sérologique de distinguer les animaux vaccinés et infectés naturellement. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pas de donnée existant sur la durée de la virémie chez des animaux vaccinés (par prudence, ne pas déplacer les animaux 60 jours après vaccination). ❖ Vaccinations considérées comme efficaces sur le terrain (interruption de l'épizootie).
Vaccins inactivés	<p>Vaccins produits à partir de souches virales dont les capacités d'infection et le pouvoir pathogène ont été bloqués par un processus physique ou chimique. Le vaccin est dit « tué »</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pas de multiplication virale possible. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Innocuité très bonne; ❖ Pas de multiplication virale ni de transmission aux vecteurs possibles. ❖ Pas de réversion de la virulence. 	<p>Plus coûteux et plus longs à produire;</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Immunité induite plus faible et de plus courte durée. ❖ Rappel vaccinal 3 à 4 semaines après la première injection + rappel annuel. ❖ Pas de différenciation entre animaux infectés et vaccinés pour l'instant. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bonne protection clinique. ❖ Diminution de la virémie (voire interruption). ❖ Durée de protection à préciser. ❖ Evaluation précise de l'innocuité.

IV.3.1.2/ Vaccins existants et protocoles

Lors du début de la campagne de vaccination, 3 vaccins possédaient une ATU pour l'immunisation contre le BTV-8 pour les bovins (Tableau 15) :

- Bovilis BTV 8 (Intervet) ;
- BTVPur AISAP 8 (Merial) ;
- Zulvac 8 bovis (Fort Dodge).

Une étude a permis de tester ces vaccins sur 1207 bovins dont 170 femelles gestantes et 428 jeunes. En terme d'innocuité, aucun bovin n'a présenté de signes cliniques généraux (choc anaphylactique, mort, douleur,...) et aucun avortement ni malformation fœtale n'a été observé. Cependant des épisodes d'hyperthermie (communs après une vaccination quelconque) et des réactions inflammatoires au point d'injection ont été rapportés, plus marqués lors du rappel vaccinal. En terme d'efficacité, 39 à 79% des bovins présentaient des anticorps spécifiques du BTV trois semaines après la primo-injection selon les groupes. Trois semaines après le rappel, ces chiffres montaient à 98,7% ce qui est très satisfaisant.

[GETHMANN *et al.* (2009)]

Tableau 15: Posologies et principales indications des RCP des vaccins contre le BTV-8 ayant obtenu une ATU pendant la campagne de vaccination 2008-2009. Source : Zientara et al. (2008)

Nom du vaccin	Nom du laboratoire	Voie d'injection	Posologie (mL/dose)	Intervalle Primo-vaccination (semaines)	Rappel (mois)	Age minimal de vaccination (mois)	Mise en place de l'immunité (jours)	Présentation flacon (nombre de doses)	Date de l'ATU
Bovilis BTV8	INTERVET	Sous-cutanée	1	3	12 (hors RCP)	1	21	10, 20, 50, 100	22/12/2008
BTV Pur AISAP 8	MERIAL	Sous-cutanée	1	3	12 (hors RCP)	2,5	21	10, 50, 100	AMM le 17/03/2009
Zulvac 8 Bovis	FORT DODGE	Intra-musculaire	2	3	12 (hors RCP)	2,5	25	10 ou 50	12/06/2008

Avec une vaccination par Zulvac 8 Bovis, le taux d'anticorps circulants augmente significativement entre 21 et 29 jours après la seconde injection de primo vaccination pour 77 à 97% des animaux. De plus, il a été démontré que certains animaux dont les taux d'anticorps étaient nuls après vaccination étaient tout de même protégés de l'apparition de signes cliniques (stimulation probable de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ou des réponses immunitaires non spécifiques). [CALISTRINI *et al.* (2007)]

Dans une étude réalisée en 2010, Bartram *et al.* se sont intéressés à l'efficacité de la réponse immunitaire si le rappel annuel de vaccination n'était pas effectué avec le même vaccin inactivé que la primo vaccination. Il semblerait que l'utilisation de ces protocoles « atypiques » entraîne une protection contre le BTV-8 similaire à un protocole n'utilisant qu'un seul type de vaccin. Ceci est particulièrement intéressant dans un cas de difficultés d'approvisionnements en vaccins d'une année sur l'autre comme cela a été le cas en Europe durant les différentes campagnes de vaccination.

Le 17 mars 2009, le vaccin Merial BTV Pur AISAP 8 a obtenu une AMM, ce qui dans les règles de la cascade l'a positionné comme le seul vaccin utilisable pour la vaccination contre le sérotype 8 de la FCO.

En pratique, seuls les animaux en bonne santé doivent être vaccinés, de préférence en dehors de la réalisation d'autres actes vaccinaux (BVD, IBR,...). La limitation des effets secondaires passe par la limitation maximale du stress dû aux manipulations (bonne contention,...), et le respect des pratiques d'hygiène associées à la réalisation d'une injection.

Tous les vaccins produits jusqu'alors sont des vaccins issus de l'inactivation de particules virales (vaccins « tués »). Ils induisent une réponse immunitaire de type humorale et cellulaire protectrice comme requis lors de l'obtention d'une ATU. Pour l'instant, seule la protection humorale a été évaluée, la protection cellulaire est très mal connue.

La situation de la France vis à vis de la FCO (présence conjointe de deux sérotypes distincts sur le territoire) implique une double vaccination à l'aide de vaccins monovalents. Lors de l'obtention de l'ATU, il est demandé une recherche d'innocuité au cours de

l'injection d'une double dose de vaccin issu d'un lot à « dose maximale », ce qui couvre l'utilisation d'une double vaccination sur le terrain. Les vaccins doivent cependant être administrés en deux points d'injection différents en respectant les voies d'administration recommandées. Ils doivent être conditionnés dans deux seringues séparées.

IV.3.1.3/ Efficacité à attendre du vaccin

- Protection clinique

En laboratoire, les essais de protection clinique sont sévères puisqu'ils correspondent à l'inoculation à un animal vacciné de doses virales jamais rencontrées dans la nature.

Sur le terrain, les campagnes de vaccination effectuées depuis 2008 ont permis de démontrer une réelle efficacité du vaccin pour prévenir les cas cliniques, si la vaccination est effectuée avant le début de l'activité vectorielle des *Culicoïdes*. En effet, la campagne de vaccination tardive de 2008 n'a pas empêché l'expression de la maladie tant sur les adultes que sur les fœtus (naissance de veaux hydranencéphales lors de l'hiver 2008-2009. [BELBIS *et al.* (2009)]

La protection vaccinale est supérieure après deux injections par rapport à une seule [SAVINI *et al.* (2008)] et elle est supérieure chez les ovins. Sa durée a été évaluée à 12 mois pour certains vaccins mais les durées de protection après 1 ou 2 injections sont en cours de documentation. En principe, le protocole d'utilisation d'un vaccin n'est décidé qu'après obtention de ces informations par épreuve virulente x temps après la vaccination. Même si un « rappel naturel » par inoculation du virus sauvage par les *Culicoïdes* est probable, il n'est pas certain, c'est pourquoi pour l'instant, deux injections de primo vaccination suivies d'un rappel annuel sont préconisés.

- Réduction de la virémie.

Les études actuelles montrent que l'utilisation de vaccins inactivés permet de réduire la virémie (RT-PCR), voire de la stopper complètement chez des animaux vaccinés [OURA *et al.* (2009)]. En l'absence de connaissance de la dose réelle de virus inoculée par le vecteur et vu les limites de la RT-PCR, la capacité de la vaccination à bloquer la propagation virale doit être précisée.

Une simple réduction de la virémie reste intéressante dans le cas d'une vaccination de masse puisqu'elle diminue la probabilité de contamination d'un vecteur durant son repas sanguin par dilution de la charge virale et va dans le sens d'un arrêt du cycle vectoriel de la maladie. Même si cela n'a pas encore été prouvé, il est probable qu'une diminution simple de la virémie tend à diminuer les probabilités d'un passage transplacentaire et d'une infection fœtale.

- Portage viral post vaccinal

Cette notion correspond à la détection de la présence du virus vaccinal après vaccination. Dans le cas de la FCO, ce portage est nul car le vaccin est inactivé. Aucun virus d'origine vaccinale ne peut se multiplier dans l'organisme du patient après vaccination.

- Protection du veau issu de mère vaccinée

On a vu précédemment que les veaux issus de mères infectées par le virus de la FCO pouvaient présenter un statut ITI. On a vu aussi que l'immunité colostrale permettait probablement à ces veaux d'éliminer le virus.

Une étude de Galleau *et al.* (2009) sur 96 vaches gestantes, à divers stades de gestation et provenant d'un élevage de vaches laitières indemne d'infection par le virus de la FCO-8,

visait à démontrer que la vaccination protégerait le fœtus pendant la gestation. Toutes les vaches, réparties entre un lot test et un lot témoin, étaient séronégatives en début d'essai. Le lot test a été vacciné avec 1 ml d'un vaccin expérimental bivalent contenant le sérotype 8, deux fois à 28 jours d'intervalle alors que le lot témoin n'était pas vacciné. Cinq mois après la première vaccination, le troupeau s'est infecté naturellement. La suspicion clinique a été confirmée par analyses sérologiques et RT-PCR. La quasi totalité des vaches témoins était positive en sérologie et en RT-PCR, les vaches tests étaient négatives en virologie et en sérologie. Sur vingt-quatre veaux nés des vaches du lot témoin, 10 étaient positifs en RT-PCR, dans les premiers jours après la naissance, suggérant une infection transplacentaire. Les veaux issus de mères vaccinées étaient tous négatifs en RT-PCR, ce qui démontre l'efficacité du vaccin pour protéger le fœtus *in-utero*.

Selon certains auteurs, la réduction de la virémie maternelle diminuerait le risque de passage transplacentaire du virus, donc d'infection fœtale. [THIRY (2008)]

En ce qui concerne l'immunité acquise (anticorps colostraux), comme on l'a vu précédemment, aucune donnée n'est aujourd'hui disponible pour connaître son efficacité à prémunir un nouveau-né contre une infection par le BTV. Chez les agneaux, même si un transfert colostral d'immunoglobulines protectrices a été mis en évidence, on ne connaît pas la durée de cette protection, donc son interférence avec une vaccination trop précoce du jeune (une première estimation évaluerait cette interférence à 13 à 14 semaines). [OURA *et al.* (2010)]

Les limites inférieures d'âge de vaccination des jeunes sont donc pour l'instant empiriques, des études sur le sujet sont en cours pour les préciser.

IV.3.1.4/ Effets secondaires

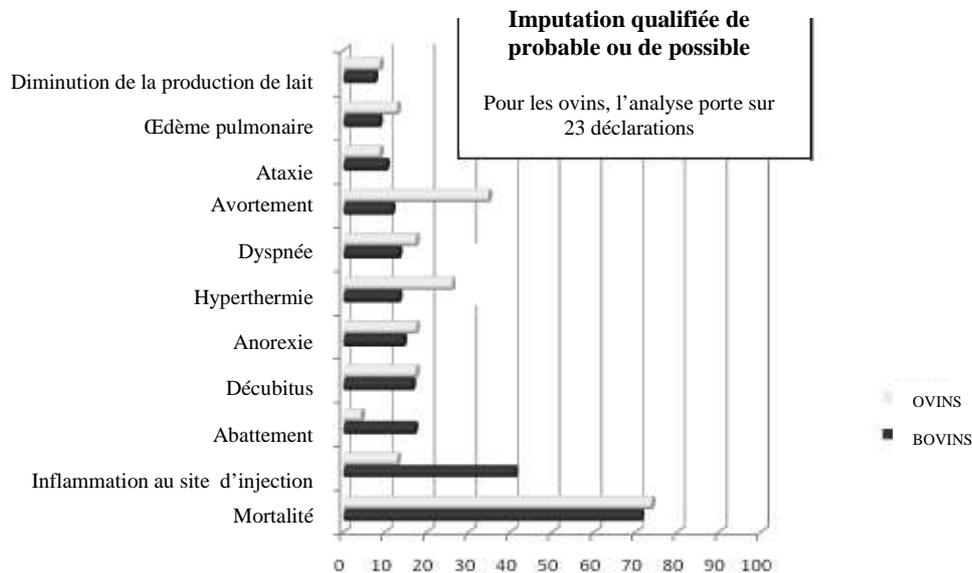
Suite à l'utilisation des vaccins contre les sérotypes 1 et 8 de la FCO en France, 383 déclarations d'effets indésirables avaient été transmises à l'AFSSA au 31 décembre 2009, et 1183 au 31 août 2009. Ce nombre, en augmentation, reste très faible par rapport au nombre de vaccinations effectuées sur la même période (1/10 000). Il signifie que moins de un animal vacciné sur 50 000 est susceptible de faire une réaction et que moins de un animal sur 200 000 est susceptible de mourir [AFSSA (2008)]. Cela est faible et ne remet pas en cause le rapport bénéfice / risque associé à la vaccination de masse.

Les principales réactions rapportées varient au fur et à mesure des collectes d'information. Les plus fréquemment citées sont (Figure 62):

- des avortements ;
- des réactions locales au point d'injection survenant entre 2 et 5 jours après la vaccination et persistant au maximum 1 mois. Elles peuvent être faibles à modérées ou intenses avec un gonflement important au site d'injection. Lors du rappel vaccinal, les mêmes réactions peuvent être observées mais moins fortes et moins persistantes. Dans certains cas extrêmes, ces réactions locales ont été le point de départ de gangrènes ayant abouti à la mort des animaux ;
- des réactions d'hypersensibilité (signes nerveux, ataxie...) ou chocs anaphylactiques, peuvent survenir comme après tout acte vaccinal. Celles-ci surviennent dans les minutes ou dans les heures qui suivent l'injection et peuvent aboutir à la mort de l'animal. Elles ont été rapportées dans 3% des déclarations d'effets indésirables sur la période entre janvier 2008 et le 31 août 2009 [AFSSA (2009e)] ;

Figure 62: Profil clinique des effets indésirables observés après vaccination FCO fin août 2009. Source: AFSSA (2009e)

Nombre de citations des signes cliniques exprimé en %



- un pic fébrile dans les 3 jours suivant l'injection. Dans les cas les plus graves ces épisodes d'hyperthermie (souvent supérieurs à 41°C) peuvent aboutir à l'avortement des femelles pleines, à de l'anorexie ou de la léthargie. Les études d'innocuité des vaccins montrent pourtant que de telles hyperthermies sont rarement atteintes, le stress des manipulations lors de la vaccination pourrait lui aussi jouer un rôle important.

De nombreuses questions sont soulevées tant par les éleveurs que par les vétérinaires praticiens sur des effets difficiles à quantifier des vaccins. Ainsi, certains phénomènes ont été imputés à la vaccination contre la FCO.

- Un non retour en chaleur des femelles suite aux injections. Ce paramètre est difficile à imputer uniquement à la vaccination. En effet, de nombreux facteurs interviennent sur les intervalles vèlages- premières chaleurs et sur la durée des cycles. Parmi ceux-ci, il faut compter les paramètres zootechniques (alimentation, détection des chaleurs, ...) et infectieux (fièvre Q, BVD, salmonelles, leptospires...). Ainsi dans 60% des avortements rapportés, il n'a pas été possible d'établir un lien avec la FCO. [AFSSA (2009e)]
- Une baisse de productivité des taureaux reproducteurs. Une baisse de fertilité transitoire est attendue dans les jours suivant l'injection vaccinale en relation avec l'état général de l'animal. Dans tous les cas une mise au repos des reproducteurs dans les jours qui suivent l'injection vaccinale est à conseiller.
- Une dégradation de la qualité cellulaire du lait. Aucun lien évident entre ce paramètre et la vaccination n'a été mis en évidence. La constatation d'une augmentation du taux de cellules doit faire l'objet d'une réflexion sur les réglages de la machine à traire et l'hygiène de la traite et des bâtiments.
- Une baisse d'appétit des animaux. Ceci peut être imputé à une légère hyperthermie pouvant accompagner la vaccination. Une baisse de l'ingéré peut de même entraîner une diminution de production laitière.

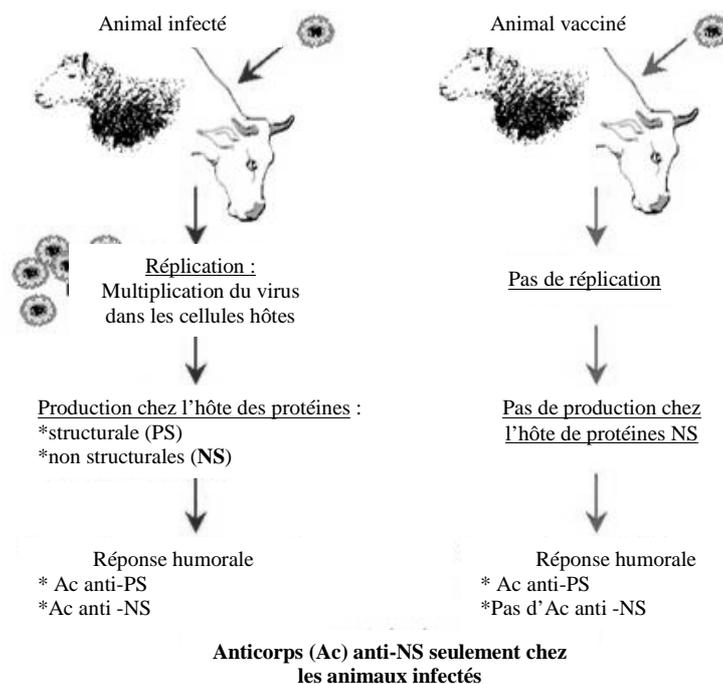
IV.3.1.5/ La détection des cas cliniques après vaccination est-elle possible ?

Les méthodes de détection sérologiques actuelles utilisent la réponse humorale aux propriétés antigéniques de VP7, protéine structurale conservée dans les 24 sérotypes de la FCO. Or seules les protéines non structurales sont présentes en faible quantité dans l'inoculum vaccinal. De plus, comme le vaccin est inactivé, elles ne sont pas synthétisées dans l'hôte par la suite au cours d'une répllication virale. Les vaccins actuels et les méthodes de détection sérologiques utilisées ne permettent pas de distinguer l'animal infecté de l'animal vacciné. Seule l'épreuve virologique peut alors trancher. Des vaccins et des méthodes diagnostiques sont en cours d'étude pour pallier ce problème. Ils suivent un principe appelé DIVA (Différenciation entre Animaux Infectés et Vaccinés).

- Tests ELISA fondés sur le principe DIVA.

Des méthodes ELISA fondées sur la reconnaissance de protéines non structurales sont actuellement en développement. En effet, seule la répllication virale permet la reconnaissance des protéines NS 1, 2 et 3 par l'organisme car les vaccins inactivés purifiés sont en grande partie (voire totalement pour les vaccins hautement purifiés) débarrassés des protéines non structurales (Figure 63). Des études en cours consistent à mettre en contact ces trois protéines successivement avec des sérums de ruminants, naïfs, vaccinés ou infectés. Les résultats actuels démontrent que la réponse face aux protéines NS dépend de leur type, de l'espèce testée, des individus, des vaccins utilisés, du nombre d'injections effectuées par animal. Pour l'instant il semblerait que NS3 ne remplisse pas les conditions requises alors que, dans le cadre de l'utilisation de vaccins hautement purifiés e d'une polyvaccination, NS1 soit une candidate possible même si elle présente parfois une faible immunogénicité. [ZIENTARA *et al.* (2010)]

Figure 63: Comparaison de l'immunité induite par le virus BTV ou par un vaccin inactivé.
Source : Zientara *et al.* (2009).



IV.3.1.6/ Vaccins en cours d'élaboration

Au vu des difficultés pratiques liées à l'injection de 2 vaccins différents sur le terrain et de l'impossibilité au niveau sérologique de différencier les animaux vaccinés des animaux infectés, de nouveaux types de vaccins sont en cours d'élaboration.

Le concept de DIVA est utilisé dans la conceptualisation des vaccins en développement contre le BTV. Pour différencier les animaux vaccinés des animaux infectés, les vaccins pourront par exemple être marqués. Il s'agit d'éliminer tout antigène inutile sur le plan immunitaire et présent dans les souches sauvages. Les analyses virologiques rechercheront les anticorps dirigés contre la protéine délétée dans le vaccin. En cas de réponse positive, on est en face d'une infection par le virus sauvage. [NOAD et ROY (2009) ; TOMA et DUFOUR (2008)]

- Vaccins recombinants

Le principe de ces vaccins consiste à identifier les protéines virales immunogènes, à identifier la séquence de gènes permettant leur synthèse et à intégrer cette séquence de gène dans le génome d'un autre virus, capable de se multiplier dans l'animal vacciné sans avoir de pouvoir pathogène (notion de vecteur viral). Le vecteur exprime alors la protéine immunogène dans l'organisme hôte et permet son immunisation active par réponse immunitaire de type humorale et cellulaire. L'idéal serait de transférer une séquence virale permettant de synthétiser une protéine immunogène capable d'induire une réponse immunitaire dirigée contre plusieurs sérotypes viraux. Ces vaccins auront dans le futur la possibilité d'être « marqués », ce qui permettrait à terme une différenciation sérologique entre animaux infectés et vaccinés. [NOAD et ROY (2009)]

Plusieurs souches virales sont testées pour jouer le rôle de vecteur (Figure 64). Ces vaccins sont plus complexes que les vaccins inactivés au niveau de leur élaboration et de leur production de masse. C'est pourquoi des résultats concrets ne peuvent être attendus avant 2013 à 2015.

Figure 64: Quelques exemples de virus testés pour développer la vaccination vectorielle.

- **canarypoxvirus** exprimant les protéines VP2 et VP5 de la capsid externe du virus de sérotype 17 (BTV17) : induction d'une protection vaccinale chez des ovins éprouvés à l'aide d'un virus de sérotype homologue. [BOONE *et al.* (2007)] ;
- **capripoxvirus** exprimant la protéine majeure de la capsid interne VP7 du virus de la fièvre catarrhale : induction d'une immunité protectrice contre un virus de sérotype homologue et dans une moindre mesure contre un virus de sérotype hétérologue [WADE-EVANS *et al.* (1996)] ;
- **différents capripoxvirus** exprimant des protéines de capsides (VP2, VP5) ou des protéines non structurales (NS1, NS3) du virus de sérotype 2 : observation d'une réponse immunitaire, de type humorale et cellulaire ainsi que démonstration d'une protection partielle chez les ovins et les caprins contre un virus de sérotype homologue [PERRIN *et al.* (2007)] ;
- des **leporipoxvirus** (UMR INRA-ENVT IHAP), des **capripoxvirus** (CIRAD) et des **adenovirus** (UMR Virologie, Alfort).

- Recherche de cibles antigéniques

La demande de disponibilité de vaccins multivalents est croissante en raison des implications sur le terrain de la complexité actuelle des protocoles vaccinaux. Les études en cours qui visent à répondre à cette demande consistent à identifier une protéine virale qui soit commune aux différents sérotypes de la FCO et qui induise une réponse immunitaire protectrice. Pour l'instant, VP7 et NS1 semblent aptes à répondre à ces exigences.

Mais des études préliminaires avec des vecteurs recombinants exprimant VP7 ont jusqu'alors été décevantes.

- NS1 n'est pratiquement pas représentée dans les vaccins inactivés, elle est éliminée lors de la purification.
- VP2 présenterait quelques fragments stables entre certains sérotypes viraux mais rien n'est exploitable pour le moment [MAAN *et al.* (2007)]. Il paraîtrait que les épitopes de type conformationnel évoqués interviendraient dans la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte.

- Pseudo-particules virales

Il s'agit, après identification des antigènes immunogènes chez l'hôte, de fabriquer des vaccins possédant uniquement ces molécules antigéniques. Celles-ci peuvent être obtenues par synthèse en laboratoire (synthèse par des virus recombinants ou par purification extrême du virus BTV).

Pour les productions d'antigènes par réassortiment du génome d'autres virus, la recherche développe depuis plusieurs années un système utilisant des baculovirus cultivés sur cellules d'insectes. Les baculovirus sont propres aux arthropodes (surtout insectes), leur génome est aisément modifiable et des gènes étrangers peuvent y être introduits *in vitro*. La culture sur cellules d'insecte permet la production de la protéine immunogène proprement dite. [SCHWARTZ-CORNIL *et al.* (2008)]

Les avantages de cette méthode résident dans son innocuité (l'agent infectieux utilisé pour la fabrication des antigènes n'est pas retrouvé dans le vaccin, le virus ne diffuse pas), dans la facilité d'adapter le processus à grande échelle pour la fabrication en masse, dans la possibilité de fabriquer des vaccins multivalents. Un autre avantage de l'utilisation des pseudo-particules virales est que le vaccin induit uniquement une réponse immune protectrice, ce qui améliore les chances de discrimination entre infection et vaccination. Le vaccin obtenu est totalement inerte, ce qui élimine le risque de réassortiment viral avec d'autres souches. [NOAD et ROY (2009)]

Actuellement, dans le cas de la FCO, le système baculovirus (cellules d'insectes) exprime les protéines VP2/VP5, VP3/VP7 qui s'assemblent, formant des pseudo-particules virales.

- L'utilisation du complexe VP2/VP5 chez les ovins produit une réponse immunitaire pour le virus de même sérotype (homologue). L'utilisation de la combinaison VP2/VP5 induit une meilleure protection que l'utilisation de VP2 seule. [NOAD et ROY (2009) ; ROY *et al.* (1992)]
- L'utilisation du complexe VP3/VP7 (BTV-10) chez les ovins produit une réponse pour le virus homologue ou hétérologue (BTV1 et BTV23), partielle ou complète en fonction de la dose.
- L'utilisation du complexe VP2/VP5 et VP3/VP7 provenant de différents sérotypes induit une réponse immunitaire croisée vis-à-vis de virus hétérologues (en fonction du sérotype et de la dose). [ROY *et al.* (1994)]
- La stabilité structurale des molécules dans le temps, leurs coûts de production et de purification et leur efficacité sur le terrain, restent à déterminer.

IV.3.2/ Lutte contre le vecteur

La lutte contre les insectes, les *Culicoïdes* dans notre cas, peut s'envisager sous trois perspectives.

- Lutte écologique : le but est ici de limiter l'expansion d'une espèce d'insectes en agissant sur son environnement ce qui gêne le cycle de vie. Par exemple, pour lutter contre les *Culicoïdes*, la gestion des fumiers et des engrais de fermes, un drainage efficace et un assèchement des points d'eau, contribuent à éliminer les habitats larvaires.
- Lutte mécanique : cela consiste à limiter le nombre de contacts entre l'hôte et le vecteur. Dans notre cas, cela pourrait consister à maintenir les animaux enfermés (certains *Culicoïdes* vont peu dans les bâtiments), au moins la nuit, à l'aube et au crépuscule (moments favorisés de piqûre pour de nombreuses espèces de *Culicoïdes*).
- Lutte chimique : consiste en l'emploi de répulsifs naturels, de traitements insecticides dans l'environnement ou d'applications d'insecticides sur les animaux.

D'une manière générale, ces trois méthodes devraient être conjointes et nécessitent une bonne connaissance de la biologie du vecteur, or celle-ci est incomplète. En l'état actuel des connaissances, seule la lutte chimique semble donc envisageable.

IV.3.2.1/ Désinsectisation

Le rôle de la désinsectisation est de repousser les vecteurs des animaux et de les protéger ainsi de leur piqûre à l'aide, le plus souvent, de substances volatiles. L'emploi des répulsifs a ainsi plusieurs buts :

- diminuer le nombre de piqûres des *Culicoïdes* sur les ruminants ;
- agir sur la densité des populations de vecteur. Pour les insecticides, l'action toxique du produit permet de tuer le vecteur avant son repas, ou *a minima* de diminuer sa durée de vie.
- interrompre le cycle de transmission du virus, ruminants vers insectes ou insectes vers ruminants.

IV.3.2.2/ Insecticides chimiques de synthèse

Ce sont des médicaments vétérinaires soumis à prescription vétérinaire, les traitements doivent être consignés sur le carnet sanitaire.

PYRETHRINOÏDES

En l'absence d'insecticide sur le marché présentant une AMM contre les *Culicoïdes*, les seuls insecticides disponibles possédant une AMM contre les mouches appartiennent à la famille des pyréthrinoïdes.

Plusieurs molécules de cette famille ont été évaluées expérimentalement, une activité a été mise en évidence sur certaines espèces de *Culicoïdes* adultes : *C. imicola*, *C. sonorensis*, *C. varipennis*.

Les études disponibles sont peu nombreuses. D'après l'Institut de l'élevage *et al.* (2010), des travaux de Mullens *et al.* menés en 2001 sur *C. sonorensis* aux Etats-Unis n'ont pas montré de différence entre les animaux témoins et traités suite à l'application sur le ventre des animaux d'une solution de perméthrine (250 ml par animal d'une solution à 0,2 %, renouvellement tous les 15 jours. Selon la même source, des travaux de Melville *et al.* effectués en 2004 en Australie ont comparé différents groupes d'animaux en fonction du traitement insecticide reçu : boucle auriculaire (DiazinonND), deltaméthrine en pour-on (25 g/L à 4 mL/100 kg), fluméthrine en pour-on (75 g /L à 10 mL/100 kg) ou application de fenvalérate (200 g/L). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'efficacité des différents produits. Seul le traitement à la deltaméthrine diminuait le risque de transmission du virus de la FCO.

Ce sont des insecticides de contact qui pénètrent à travers la cuticule des insectes et les paralysent par action sur leur système nerveux. Très lipophiles, ils diffusent dans les corps gras de la peau et le sébum sur tout le corps de l'animal. Leur diffusion à travers la peau des ruminants est quasiment nulle et ils ne s'accumulent pas dans les tissus (temps d'attente très faibles), ils sont très peu toxiques pour les animaux à sang chaud. Les pyréthrinoïdes sont disponibles sous plusieurs formes : pulvérisation ou balnéation, aérosols, plaquettes auriculaires, pour-on (tableau 16).

Tableau 16: Pyréthrinoïdes de synthèse disponibles sur le marché pour les bovins: indications principales du RCP

Mode d'administration	Médicament		Dose	Durée d'action	Délais d'attente	
	Principe actif	Nom déposé			Viande	Lait
Pulvérisation	Deltaméthrine	BUTOX® 50 ‰ *	50 mL pour 100 L d'eau	Non précisée	3	0
	Fenvalérate	ACADREX® 60	100 mL dans 6 L d'eau (pour 30 bovins)	3 à 4 semaines	0	0
Aérosols	Fenvalérate	ARKOFLY®	Pulvérisations : 5 secondes	2 à 4 semaines	0	0
Plaquettes auriculaires	Cyperméthrine	FLECTRON®	1 plaquette par animal	24 à 48 h après pose pendant 4 mois	0	0
« Pour-on »	Cyfluthrine	BAYOFLY®	> 100 kg : 10mL / bovin	6 à 8 semaines	0	0
	Cyhalothrine	TRANSIT®	10 mL / bovin	6 semaines	0	0
		TRIATIX®	10 mL / bovin	Non précisée	0	0
	Cyperméthrine	ECTOTRINE®	10 mL / bovin	7 à 8 semaines	0	0
	Deltaméthrine	BUTOX 7,5®	< 100 kg : 10 mL 100 à 300 kg : 20 mL > 300 kg : 30 mL	8 à 10 semaines	0	0
VERSATRINE®		10 mL / bovin	4 à 6 semaines	0	0	

Une étude récemment menée en Allemagne pour évaluer l'efficacité de la deltaméthrine (contact entre les *Culicoïdes* et des poils traités) montre qu'un contact de 15 secondes suffirait à paralyser le moucheron avec des résultats significatifs pendant 15 jours suivant le traitement et diminuant sensiblement au bout de 21 jours. [MEHLORN *et al.* (2008)].

Il semblerait que les modalités et le site d'application des produits jouent un rôle important dans la diffusion et l'efficacité des traitements. L'efficacité serait meilleure si le produit est appliqué directement sur la peau. De plus, certains mouchérons ne seraient pas affectés par le produit si le site d'application et le site de piqûre sont différents.

Les inconvénients de l'utilisation des pyréthrinoïdes sont multiples :

- ils sont inactivés par la lumière (rayons UV), la rémanence est diminuée si l'application est externe (15 à 20 jours) ;
- les modalités d'application du produit sont à adapter en fonction de la biologie des vecteurs présents sur l'exploitation (site de piqûre de prédilection...) ;
- Les pyréthrinoïdes induisent une modification du comportement des mouchérons qui évitent les animaux traités. Leur effet insecticide est alors remplacé partiellement par un effet répulsif et leur action intéressante de limitation de la population vectorielle est diminuée ;
- des phénomènes de résistance aux insecticides existent chez les moustiques. L'utilisation des pyréthrinoïdes durant une longue période pourrait aboutir à ce genre de résistance envers les *Culicoïdes*. Il serait alors intéressant d'alterner les familles d'insecticides ;
- l'impact écologique de l'utilisation massive d'insecticides est encore mal connu.

AVERMECTINES

Des traitements endectocides à administrer par voie systémique existent sur le marché. Pour les bovins, seule la forme pour-on existe avec une AMM pour la lutte contre *haematobia irritans*. Leur efficacité sur les *Culicoïdes* est variable (mortalité de 99% des *C. brevitarsis* gorgés sur l'animal traité les 10 premiers jours et de plus de 40% jusqu'à 18 jours, inefficacité sur *C. sonorensis*, variable sur *C. variipennis*). L'intérêt du traitement réside dans son éventuelle action larvicide sur les larves contenues dans les bouses et le fumier (ex : *C. dewulfi*).

Pour que le traitement soit efficace, le moucheron doit prendre un repas sanguin, ceci n'entraîne pas un blocage du cycle de transmission. Une autre limite à l'utilisation des avermectines est la toxicité environnementale liée à l'aspect larvicide de la matière active contenue dans les déjections des animaux traités. Les larves des insectes coprophiles qui permettent la dégradation de la matière organique sont tuées elles aussi.

La plupart des avermectines sont interdites d'utilisation sur les femelles laitières en lactation, en période de tarissement ou gestantes futures productrices de lait (dans les 1 à 2 mois précédant la mise bas) dont le lait est destiné à la consommation humaine (tableau 17).

Tableau 17: Avermectine utilisable en pour-on chez les bovins (y compris les vaches laitières): administration et posologie en vue de la prévention et du traitement des infestations par les mouches (*Haematobia irritans*)

Mode d'administration	Médicament		Dose	Durée d'action	Délais d'attente	
	Principe actif	Nom déposé			Viande	Lait
« Pour-on »	Eprinomectine	EPRINEX®	1 ml / 10 kg	Non précisée	15	0

IV.3.2.3/ Produits naturels : essences de plantes

Des répulsifs extraits de l'eucalyptus, l'huile de neem et la picaridine semblent avoir une activité protectrice chez l'homme contre *Culicoides impunctatus* (présent en Ecosse), ils ne sont pour l'instant pas évalués chez les ruminants.

IV.3.2.4/ Efficacité des traitements

L'efficacité de la protection des animaux lors de l'utilisation de répulsifs n'est pas prouvée à ce jour. L'AFSSA a publié le 7 mai 2009 un avis à ce sujet complété le 21 juillet 2009.

L'avis des experts est que la désinsectisation est efficace en conditions contrôlées, si elle est effectuée rigoureusement (application régulière permettant une concentration de produit suffisante dans les zones d'attaques préférentielles du vecteur). Mais l'efficacité sur le terrain de l'utilisation d'insecticides n'est pas prouvée pour la réduction de la transmission du virus de la FCO. En effet, de nombreux paramètres sont à prendre en compte.

- Il semblerait que pour l'instant, leur action soit très limitée dans le temps (quelques heures), cela rend indispensable la prise en compte de la biologie du vecteur avant toute utilisation. Les connaissances à ce sujet sont encore assez limitées. Le renouvellement de l'application vise à prolonger la durée de protection des animaux.
- L'utilisation de répulsifs déplace le site de piqûre d'un animal vers un autre moins bien protégé.
- Aucun répulsif ne présente à ce jour d'AMM pour une utilisation contre les *Culicoïdes*. Peu d'études sont disponibles pour décrire leur effet sur les *Culicoïdes* européens mais il semble qu'il soit variable en fonction des espèces.

L'ensemble de ces considérations amène à penser que les insecticides ne peuvent être utilisés au mieux qu'en complément d'autres mesures de lutte anti-vectorielle. L'AFSSA considère qu'il n'est pas justifié de rendre obligatoire leur emploi alors que leur efficacité réelle n'est pas connue.

Ils trouvent leur utilité principale au printemps afin de retarder la résurgence de la maladie en fin de période hivernale et lors de transports et transactions commerciales, pour limiter l'extension de la maladie.

IV.3.2.5/ Avis de l'AFSSA sur la désinsectisation

Selon un avis de l'AFSSA du 7 mai 2009, « le recours obligatoire et systématique aux traitements insecticides des animaux, de leurs bâtiments, de leurs moyens de transport et de leur environnement n'est pas pertinent » dans un contexte de vaccination homologue obligatoire et généralisée.

Cependant, certaines catégories d'animaux sont plus à risque de transmission de FCO, l'intérêt du groupe de travail de l'AFSSA s'est donc porté sur :

- Les animaux à risque particulier de FCO. Ce sont les animaux non vaccinés ou nés dans des exploitations après la date de vaccination des cheptels ainsi que les animaux de centres d'insémination artificielle, les animaux de parcs zoologiques, cercles de chasses, présents dans les zones de circulation virale. Si ces animaux sont en zone de circulation virale, ils sont réceptifs et leur désinsectisation est recommandée pour diminuer le risque de transmission de la FCO.
- Les animaux infectés par le virus de la FCO avec ou sans symptômes évoquant la FCO. Dans ce cas et en raison du risque élevé de contamination d'un *Culicoïde*, une désinsectisation des animaux, de leurs bâtiments et de leurs moyens de transport est recommandée.
- Les animaux transportés à partir de zones présentant des foyers actifs de FCO. Si la vaccination est de rigueur dans la zone concernée et qu'il n'y a pas eu de cas de FCO depuis plusieurs mois, le risque de trouver un *Culicoïde* infecté est quasi nul. La désinsectisation n'est donc pas recommandée dans ce contexte. En cas de déclaration d'un foyer dans cette zone, la probabilité de trouver un *Culicoïde* infecté augmenterait rendant la désinsectisation opportune pour tout transport dans un rayon de 20 km.

D'après un avis de l'AFSSA du 21 juillet 2009 (Saisine N°2009-SA-0188) reprenant l'avis du 7 mai 2009 (saisine N°2009-SA-0086), même en cas de désinsectisation facultative, la désinsectisation est à réserver :

- Aux animaux à risque particulier de FCO.
- Aux animaux infectés par le virus de la FCO avec ou sans symptômes évoquant la FCO.

Ceci resterait vrai en cas d'émergence d'un sérotype nouveau pour lequel aucun vaccin n'existerait.

L'AFSSA estime qu'il ne serait pas justifié de rendre obligatoire une méthode de lutte telle que la désinsectisation dont on ne connaît pas l'efficacité en contexte de vaccination non obligatoire.

IV.4/ Stratégies de prévention en Europe

D'après le Rapport du sénat de Mme BRICQ (2008) et le règlement (CE) N°123/2009 de la commission du 10 février 2009, deux textes européens principaux existent en matière de FCO :

- la directive 2000/75/CE qui considère la FCO comme une maladie sporadique en Europe, en raison de son caractère vectoriel. Elle prévoit donc une éradication de la maladie par la vaccination et des limitations strictes dans les échanges d'animaux.
- le règlement (CE) N°1266/2007 élaboré pendant l'épizootie de FCO qui a permis d'adapter la réglementation. Il prévoit des règles de surveillance clinique, analytique,

entomologique, des mesures de contrôle et une réglementation des mouvements. Parmi les mesures pratiques mises en place on peut retenir :

- l'obligation de notification de cas de FCO aux autres Etats-membres et à la Commission Européenne (directive 82/894/CEE du 21 décembre 1982, concernant la notification des maladies des animaux dans la communauté) ;
- la mise en place de zones réglementées destinées à encadrer les mouvements d'animaux ;
- la mise en œuvre de programmes de suivi de l'évolution de la maladie à l'intérieur comme à l'extérieur des zones réglementées ;
- la communication d'informations relatives à la FCO recueillies lors de l'application des programmes de contrôle et de surveillance par le biais du système informatique «BTV-net »

Les instances européennes déclarent que l'action de vaccination de masse est la stratégie la plus efficace pour contrôler la maladie quel que soit le type de vaccin utilisé. Une prise en charge de 100% des coûts du vaccin et de 50% des coûts de l'acte vaccinal était effective en 2008 pour encourager la vaccination de masse, sous réserve qu'elle soit effectuée sous contrôle vétérinaire. Les plans de vaccination doivent être soumis à l'approbation de la Communauté Européenne avant application.

Le règlement (CE) N°123/2009, précise les mesures pratiques qui doivent être mises en place dans chacun des Etats. Ceux-ci doivent mettre en place :

- Des zones de protection et de surveillance, des programmes de vaccination et la limitation des mouvements d'animaux sur les territoires infectés ;
- Des programmes de suivi de la circulation virale sur le territoire permettant de prouver l'absence de circulation du sérotype général. Le suivi comprend une surveillance clinique passive et une surveillance active par le biais d'analyses sérologiques et virologiques sentinelles ;

Dans les zones où la vaccination a eu lieu et où la circulation virale est nulle, les Etats sont libres de déterminer des « zones de risque inférieur » vis à vis de la FCO à condition d'en informer les autres Etats-membres. Ces zones devront être protégées, notamment par rapport aux risques d'introduction d'agent pathogènes provenant par exemple de transports d'animaux.

CONCLUSION

L'épizootie de fièvre catarrhale ovine sérotype 8 ayant touché le Nord de l'Europe depuis la fin de l'été 2006 a montré une expression originale dans les troupeaux bovins.

D'un point de vue épidémiologique, la fréquence des signes cliniques exprimés (jusqu'à 3% contre 0% habituellement), la diminution du nombre de veaux naissant après l'hiver 2008-2009 et les retards de croissance et de production chez les animaux ayant été malades impliquent une prise en charge globale de l'épizootie de la part des autorités.

D'un point de vue individuel, la diversité des profils pathologiques observés, décrite seulement en 2010, révèle des formes d'expression de la maladie fondamentalement différentes de la forme classiquement décrite. Cette multiplicité d'expressions de la FCO en l'absence de lésions pathognomoniques complique de façon importante le diagnostic différentiel de la maladie, ce qui pousse le clinicien à avoir recours aux examens de laboratoire dans un but diagnostique. Les examens sérologiques (avec les ELISA de compétition) et virologiques (avec le développement des RT-PCR) disponibles sont fiables et présentent des sensibilités et des spécificités comprises entre 87% et 99%.

Une des caractéristiques majeures de l'infection des bovins par le sérotype 8 de la FCO est sa répercussion sur les performances de reproduction. La capacité du virus à traverser la barrière transplacentaire, entraînant ainsi avortements et malformations fœtales, a créé la surprise puisqu'il s'agit de la première lignée de BTV sauvage capable de provoquer des lésions embryonnaires viables. La naissance de veaux hydranencéphales durant l'hiver 2008-2009 ajoutée aux baisses de fertilité causées par le BTV-8 ont entraîné des conséquences économiques, cliniques et morales majeures pour les éleveurs.

Pour les raisons économiques citées, la FCO est une maladie réglementée en France et dans le Monde. Sa détection et sa prévention restent une priorité pour le vétérinaire sur le terrain.

Depuis 2008, des mesures de contrôle des populations vectorielles et des campagnes de vaccination afin d'immuniser la population bovine se sont succédées à grande échelle en France. Mais la vaccination pose problème pour la surveillance de l'évolution de la répartition du virus sur les territoires infectés car les examens sérologiques, moins coûteux que les examens virologiques, ne permettent pas, pour l'instant, la différenciation entre animaux vaccinés et animaux infectés. Des méthodes d'analyse et des vaccins basés sur le principe DIVA sont en cours d'élaboration pour pallier ce problème.

Depuis le début de l'épizootie, les réseaux d'épidémiosurveillance et d'action sur le terrain ont fait leurs preuves en France et en Europe. Cependant, à plusieurs reprises, les décisions prises par les autorités sont allées à l'encontre des recommandations des différents groupes d'experts (AFSSA, EFSA...). Ceci est dû en grande partie à une divergence d'objectifs entre les différents organismes : économiques et sociaux pour les premiers, épidémiologiques et cliniques pour les seconds.

Face à ces divergences de stratégie, on peut se demander si le système de gestion des épizooties en France et en Europe répond aux exigences du terrain et quelles sont les perfectionnements que l'ont pourrait y apporter.

BIBLIOGRAPHIE

AFSHAR A (1994) **Bluetongue: Laboratory diagnosis.** *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **17**(3/4), 221-242.

AFSHAR A, THOMAS CF, WRIGHT PF, SHAPIRO JL, SHETTIGARA PT, ANDERSON J (1987) **Comparison of competitive and indirect enzyme-linked immunosorbent assays for detection of bluetongue virus antibodies in serum and whole blood.** *Journal of Clinical Microbiology*, **25**(9), 1705-1710.

ALBINA E, ZIENTARA S, SAILLEAU C, PERRIN A, CETRE-SOSSAH C, BREARD E *et al.* (2007) **La fièvre catarrhale ovine (bluetongue), quand une maladie du sud s'invite au Nord.** *Virology.*, **11**, 63-74.

ALZIEU JP (2007) **Diagnostic différentiel de la FCO chez les bovins : penser à la besnoitiose.** *Bulletin. des GTV*, **41**, page 17.

ANDERSON G, STOTT J, GERWSHIN L, B OSBURN (1987) **Identification of bluetongue virus-specific IgE.** *Journal of General Virology*, **68**, 2509-2514.

ANDREW M., WHITELEY P., JANARDHANA V., LOBATO Z., GOULD A., COUPAR B. (1995) **Antigen specificity of ovine cytotoxic T lymphocyte response to bluetongue virus.** *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **47**(3-4), 311-322.

AFSSA (2008) **Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire.** *Numéro spécial* novembre 2008.

AFSSA (2009a) **Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'intérêt de la mise en œuvre des mesures de désinsectisation dans le protocole de lutte contre la fièvre catarrhale ovine.** *Saisine n°2009-SA-0086*, 7 mai 2009.

AFSSA (2009b) **Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur différentes questions concernant les mesures de gestion de la fièvre catarrhale ovine.** *Saisine n°2009-SA-0155*, 3 juillet 2009.

AFSSA (2009c) **Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur différentes questions concernant les mesures de gestion de la fièvre catarrhale ovine (protocole de lutte contre la FCO en Bretagne et désinsectisation).** *Saisine n°2009-SA-0188*, 21 juillet 2009.

AFSSA (2009d) **Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les analyses virologiques relatives à la Fièvre catarrhale ovine.** *Saisine n°2009-SA-0222*, 8 septembre 2009.

AFSSA (2009e) **Bilan des effets indésirables rapportés après vaccination contre la FCO, sérotype 1 et sérotype 8 au 31/08/2009.** *Agence nationale du médicament*, le 26 octobre 2009

AFSSA (2010) **Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la stratégie vaccinale contre la fièvre catarrhale ovine en France pour l'année 2010-2011.** *Saisine n°2010-SA-0.140 liée n° 2009-SA-0155*, le 22 juin 2010

- BACKX A, HEUTINK R, VAN ROOIJ E, VAN RIJN P (2009) **Transplacental and Oral Transmission of wild-type bluetongue virus serotype 8 in cattle after experimental infection.** *Veterinary Microbiology*, **4404**, 9 pages.
- BATTEN CA, BACHANEK-BANKOWSKA K, BIN TARIF A, KGOSANA L, SWAIN AJ, CORTEYN M, DARPEL K, MELLOR PS, ELLIOT HG, OURA CAL (2008) **Bluetongue Virus: European Community inter-laboratory comparison test to evaluate ELISA and RT-PCR detection methods.** *Veterinary Microbiology.*, **129**, 80-88.
- BARTRAM DJ, HEASMAN L, BATTEN CA, OURA CAL, PLANA-DURAN J, YUEN HM *et al.* (2010) **Can cattle and sheep primed with one inactivated bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) vaccine be boosted with another?** *Cattle Practice*, **18**(1), 32-37.
- BELBIS G, GARTIOUX JP, LAGALISSE Y, MAILLARD R, BREARD E, ZIENTARA S, MILLEMANN Y (2009) **Lésions congénitales associées au virus de la FCO chez des veaux issus de mères vaccinées.** *Le Point Vétérinaire*, **295**, 67-71.
- BEXIGA R, GUYOT H, SAEGERMAN C, MAUROY A, ROLLIN F, THIRY E, PHILBEY AW, LOGUE DN, MELLOR DJ, BARRETT DC, ELLIS K (2007) **Clinical differentiation of malignant catarrhal fever, mucosal disease and bluetongue.** *Veterinary Record*, **161**(25), 858-859.
- BOONE JD, BALASURIYA UB, KARACA K, AUDONNET C, YAO J, HE L *et al.* (2007) **Recombinant canarypox virus vaccine co-expressing genes encoding the VP2 and VP5 outer capsid proteins of bluetongue virus induces high level protection in sheep.** *Vaccine*, **25**, 672-678.
- BOSQUET G (2007) **Signes cliniques de FCO observés sur le terrain dans le Nord et l'Est de la France.** *Bulletin. des GTV*, Cahier spécial édité à la demande de la DGAL, **41**, 4-6.
- BOTNER A, BROOM D, DOHERR MG, DOMINGO M, HARTUNG J, KEELING L. (2009) **Scientific opinion on epizootic hemorrhagic disease.** *European Food Safety Authority Journal*, **7**(12), n°1418.
- BREARD E, HAMBLIN C, HAMMOUMI S, SAILLEAU C, DAUPHIN G, ZIENTARA S (2004a) **The epidemiology and diagnosis of bluetongue with particular reference to Corsica.** *Research in Veterinary Science*, **77**, 1-8.
- BREARD E, SAILLEAU C, HAMBLIN C, GRAHAM SD, GOURREAU JM, ZIENTARA S. (2004b) **Outbreak of epizootic haemorrhagic disease on the island of Réunion.** *Veterinary Record*, **155**, 422-423.
- BRICQ N (2008) **Rapport d'information fait, au nom de la commission des Finances, du contrôle budgétaire et des comptes économiques de la Nation sur la gestion de l'épizootie de fièvre catarrhale ovine (FCO).** *Sénat_ session extraordinaire de 2007-2008*, Annexe au procès verbal de la séance du 10 juillet 2008, **460**, 71 pages.
- BUGHIN J, LEBRUN M, QUINET C et SAULMONT M (2008) **La fièvre catarrhale ovine perturbe le développement central *in utero*.** *Le Point Vétérinaire*, **286**, 16-17.

BUGHIN J, CZAPLICKI G, LEBRUN M, QUINET C, SAULMONT M (2009) **Troubles nerveux des veaux nouveau-nés et examens nécropsiques.** In : *Compte-rendu du congrès national des GTV.* Nantes, 13-15 Novembre 2009. Yvetot : Imprimerie Nouvelle Normandie, 153-163.

CALAVAS D, LEGRAND R, MORIGNAT E (2010). **Typologie des signes cliniques de la FCO de type 8 chez les bovins et chez les ovins.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé*, **3**(14), 159-166.

CALISTRI P, GIOVANNINI A, SAVINI G, BONFANTI L, CORDIOLI P, LELLI R *et al.*(2007) **Antibody response in cattle vaccinated against bluetongue serotype 8 in Italy.** *Transboundary and Emerging Diseases*, **57**, 180-184.

CARPENTER S, WILSON A et MELLOR PS (2009) **Culicoïdes and the emergence of bluetongue virus in Northern Europe.** *Trends in Microbiology*, **17**(4), 172-178.

CENTRE NATIONAL DE VEILLE ZOOSANITAIRE DE LA REPUBLIQUE TUNISIENNE (CNVZRT) (2010) **Maladie hémorragique des cervidés : nécessité de faire un diagnostic avec la Bluetongue.** In: *Flash Zoosanitaire du Ministère de l'Agriculture, des Ressources Hydrauliques et de la Pêche, 27^{ème} Congrès Maghrébin Vétérinaire en Tunisie (Hammamet, Tunisie, 10-11 avril 2010)*, **25**, 3.

CESBON N, GUATTEO R, DOUART A, ASSIE S (2007) **Syndrome hémorragique sur les bovins infectés par le BVD type 1B.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé*, **410-413**, 38-41.

CHAIGNAT V, WORWA G, SCHERRER N, HILBE M, EHRENSPERGER F, BATTEN C *et al.* (2009) **Toggenburg Orbivirus, a new bluetongue virus: Initial detection, first observation in field and experimental infection of goats and sheep.** *Veterinary Microbiology*, **138**, 11-19.

CIRAD (2010). **CIRAD, la recherche pour le développement.** [en-ligne]. Mise à jour le 29 juillet 2010 [<http://www.cirad.fr>] (consulté le 2 juillet 2010).

CONRATHS PJ, GETHMANN JM, STAUBACH C, METTENLEITER TC, BEER M, HOFFMAN B (2009) **Epidemiology of bluetongue virus serotype 8, Germany.** *Emerging infectious Diseases*, **15**(3), 433-435.

DAL POZZO F, DE CLERCQ K, GUYOT H, VANDEMEULEBROUCKE E, SARRADIN P, VANDENBUSSCHE F *et al.*(2009a) **Experimental reproduction of bluetongue virus serotype 8 clinical diseases in calves.** *Veterinary Microbiology*, **136**, 352-358.

DAL POZZO F, SAEGERMAN C, THIRY E (2009b) **Bovine infection with bluetongue virus with special emphasis on european serotype 8.** *The Veterinary Journal*, **182**(2), 142-151

DALGLEISH R (1991) **Differential diagnosis of respiratory diseases in adult cattle.** *In Practice*, **13**, 237-241.

DARPEL KE, BATTEN CA, VERONESI E, SHAW AE, ANTHONY S, BACHANEK-BANKOWSKA *et al.*(2007) **Clinical signs and pathology shown by British sheep and cattle infected with bluetongue virus serotype 8 derived from the 2006 outbreak in northern Europe.** *Veterinary Record*, **161**, 253-261.

DARPEL KE, BATTEN CA, VERONESI E, WILLIAMSON S, ANDERSON P, DENNISON M *et al.*(2009) **Transplacental transmission of bluetongue virus 8 in cattle, UK.** *Emerging infectious Diseases*, **15**(12), 2025-2027.

DE CLERCQ K, DE LEEUW I, VERHEYDEN B, VANDEMEULEBROUCKE E, VANBINST T, HERR C *et al.*(2008) **Transplacental infection and apparently immunotolerance induced by a wild-type bluetongue virus serotype 8 natural infection.** *Transboundary and Emerging Diseases*, **55**, 352-359.

DE MAULA CD, LEUTENEGGER CM, JUTILA MA, MACLACHLAN NJ (2002) **Bluetongue virus-induced activation of primary bovine lung microvascular endothelial cells.** *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **86**, 147-157.

DERKSEN D *et* LEWIS C (2007) **Bluetongue virus serotype 8 in sheep and cattle: a clinical update.** *In Practice*, **29**, 314-318.

DU TERRAIL T (2008) *Maladies virales bovines à expression cutanée.* Thèse pour le doctorat vétérinaire, Lyon n° **054**, 182 pages.

DUFOUR B (2007) **La liste des maladies réglementées a évolué.** *Le Point Vétérinaire*, **279**, 16-17.

ELBERS ARW, BACKX A, MEROE E, GERBIER C, STAUBACH C, HENDRICKX G *et al.*(2008a) **Fields observations during the Bluetongue serotype 8 epidemic in 2006, I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands.** *Preventive veterinary medicine*, **87**, 21-30.

ELBERS ARW, BACKX A, MINTIENS K, GERBIER C, STAUBACH C, HENDRICKX G *et al.*(2008b) **Fields observations during the Bluetongue serotype 8 epidemic in 2006, II Morbidity rate case fatality and clinical recovery in sheep and cattle in the Netherlands.** *Preventive veterinary medicine*, **87**, 31-40.

ELBERS ARW, BACKX A, EKKER HM, VAN DER SPEK AN, VAN RIJN PA (2008c) **Performance of clinical signs to detect bluetongue virus serotype 8 outbreaks in cattle and sheep during the 2006-epidemic in The Netherlands.** *Veterinary Microbiology*, **129**, 156-162.

ERASMUS BJ (1990) **Bluetongue Virus.** In: DINTER Z, MOREIN B, editors. *Virus infection of Ruminants*, New-York: Elsevier, **21**, 227-237.

GALLEAU S, HAMMERS C, BLOSSE A, BOLON A, BLANCHET M, GOUTEBROZE S (2009) **Can vaccination prevent transplacental transmission of BTV-8 ?** *In: Proceeding 3rd annual meeting Epizone*, Antalya, p71.

GERDES GH (2002) **Rift Valley fever.** *The veterinary clinics of North America Food Animal Practice*, **18**, 549-555.

GETHMANN J, HUTTNER K, HEYNE H, PROBST C, ZILLER M, BEER M *et al.*(2009) **Comparative safety study of three inactivated vaccines in sheep and cattle under field condition.** *Vaccine*, **27**, 4118-4126.

GIBBS J, GREINER EC (1994) **The epidemiology of bluetongue.** *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **17**(3/4), 207-220.

GILIBERT S (2008) *Les affections cutanées de la mamelle et du trayon chez la vache*. Thèse pour le doctorat vétérinaire, Lyon n° 095, 194 pages.

GOURREAU JM (2008) **Diagnostic différentiel des MRC à répercussions cutanéomuqueuses chez les bovins**. *Bulletin des GTV*, **46**, 18-26.

GOURREAU JM, ZIENTARA S, SAILLEAU C (2006) **Fièvre Catarrhale ovine, quand la suspecter ?** *Le Point Vétérinaire*, **269**, 46-51.

HATELEY G (2009) **Bluetongue in northern Europe: The story so far**. *In practice*, **31**, 202-209.

HOFFMANN B, SABERATH M, THALHEIM S, BUNZENTHAL C, STREBELOW G, BEER M (2008) **Bluetongue Virus serotype 8 re-emergence in Germany, 2007 and 2008**. *Emerging infectious Diseases*, **14**(9), 1421-1423.

HOLLIMAN A (2005) **Differential diagnosis of diseases causing oral lesions in Cattle**. *In Practice*, **27**, 2-13.

HOLZHAUER M et VOS J (2009) **'Blue eyes' in newborn calves associated with bluetongue infection**. *Veterinary Record*, **164**, 403-404.

INABA Y (1975) **Ibaraki disease and its relationship to bluetongue**. *Australian Veterinary Journal*, **51**, 178-185.

INSTITUT DE L'ELEVAGE, ACTION SANITAIRE ENSEMBLE, GDS FRANCE, RACES DE FRANCE, UNCEIA, CHAMBRES D'AGRICULTURE, FRANCE AGRIMER (2010). **FCOinfo** [en-ligne], Mise à jour le 28 juillet 2010 [<http://www.fcoinfo.fr>] (Consulté le 2 août 2010).

JAUNIAUX TP, DE CLERCQ KE, CASSART DE, KENNEDY S, VANDENBUSSHE FE, VANDEMEULEBROUCKE EL *et al.* (2009) **Bluetongue in Eurasian Lynx**. *Emerging Infectious Diseases*, **14**(9), 1496-1497.

JONES LD, CHUMA T, HAILS R, WILLIAMS T, ROY P (1996), **The non-structural proteins of bluetongue virus are dominant source of cytotoxic T cell peptide determinant**, *Journal of general Virology*, **77**, 997-1003.

KIRSCHVINK N, RAES M, SAEGERMAN C (2008) **Impact de l'infection naturelle par le sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV-8) sur la qualité de la semence des béliers (Belgique 2007)**. *Epidémiologie et santé animale*, **54**, 109-113.

KRAMPS JA, van MAANEN K, MARS MH, POPMA JK, van RIJN PA (2008) **Validation of a commercial ELISA for the detection of bluetongue virus (BTV)-specific antibodies in individual milk samples of Dutch dairy cows**. *Veterinary microbiology*, **130**, 80-87.

LE GAL MC, DUFOUR B, GEOFFROY E, ZANELLA G, MOUTOU F, MILLEMANN Y, *et al.* (2008) **Bluetongue virus serotype 8 in the Ardennes in 2007**. *Veterinary Record*, **163**, p668.

LOSSON B, MIGNON B, PTERNOSTRE J, MADDER M, DE DEKEN R, DE DEKEN J *et al.* (2007) **Biting midges overwintering in Belgium**. *Veterinary Record*, **160**, 451-452.

- MAAN S, MAAN NS, SAMUEL A-R, RAO S, ATTOUI H MERTENS PP (2007) **Analysis and phylogenetic comparisons of full-length VP2 genes of the 24 bluetongue virus serotypes.** *Journal of General Virology*, **88**, 621-630.
- MINISTERE DE L'ALIMENTATION, DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE (MAAP) (2010) **Site du Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche.** [en ligne], Mise à jour le 27 juillet 2010 [<http://agriculture.gouv.fr>] (Consulté le 28 juin 2010).
- MACLACHLAN NJ (1994) **The Pathogenesis and immunology of bluetongue virus infection of ruminants.** *Comparative Immunology. Microbiology and Infectious Diseases*, **17**(3/4), 197-206.
- MACLACHLAN NJ, OSBURN BJ (1983). **Bluetongue virus-induced hydranencephaly in Cattle.** *Veterinary Pathology*, **20**, 563-573.
- MACLACHLAN NJ, CONLEY AJ, KENNEDY PC (2000) **Bluetongue and equine viral arteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion.** *Animal Reproduction Science*, **60-61**, 643-651.
- MACLACHLAN NJ, OSBURN BI (2008) **Induced brain lesion in calves infected with bluetongue virus.** *Veterinary Record*, **162**, 490-491.
- MACLACHLAN NJ, DREW CP, DARPEL KE, WORWA G (2009) **The pathology and pathogenesis of bluetongue.** *Journal of Comparative Pathology*, **141**, 1-16.
- MAILLARD R (2007) **Les affections respiratoires des bovins d'origine virale.** *Le Point Vétérinaire*, **272**, 34-39.
- MAYER A, BELBIS G, MERCIER JL, GEOFFROY E, MILLEMANN Y (2007) **Observations cliniques de fièvre catarrhale ovine chez des bovins dans les Ardennes.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé*, **6**, 16-20.
- MEHLORN H, SCHMAHL G, D HAESE J, SCHUMACHER B (2008) **Butox (®) 7.5 pour on: a deltamethrin treatment of sheep and cattle: pilot study of killing effects on Culicoides species (Ceratopogonidae).** *Parasitology Research*, **102**(3), 515-8.
- MEISWINKEL R, VAN RIJN P, LEIJS P, GOFFREDO M (2007) **Potential New Culicoides vector of bluetongue virus in northern europe.** *Veterinary Record*, **161**, 564-565.
- MEISWINKEL R, BALDET T, DE DEKEN R, TAKKEN W, DELÉCOLLE J-C, MELLOR PS (2008) **The 2006 outbreak of bluetongue in northern Europe_The entomological perspectives.** *Preventive Veterinary Medicine*, **87**, 55-63.
- MELLOR PS, CARPENTER S, HARRUP L, BAYLIS M, MERTENS P PC (2008) **Bluetongue in Europe and the Mediterranean Basin: History of occurrence prior to 2006.** *Preventive Veterinary Medicine*, **87**, 4-20.
- MENZIES FD, McCOLLOUGH SJ, McKEOWN IM, FORSTER JL, JESS S, BATTEN C *et al.*(2008), **Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle,** *Veterinary record*, **163**, 203-209.
- MÉROC E, HERR B, VERHEYDEN B, HOOYBERGHS J, HOUDART P, RAEMAEEKERS M, *et al.*(2009), **Bluetongue in Belgium: Episode II,** *Transboundary and Emerging Diseases*, **56**, 39-48.

MILLEMANN Y, BENOIT-VALIERGUE H, BONNIN JP, FONTAINE JJ, MAILLARD R (2007) **Ocular and cardiac malformations associated with maternal hypovitaminosis A in cattle.** *Veterinary Record*, **160**, 441-443.

MINTIENS K, MÉROC E, MELLOR, PS, STAUBACH C, GERBIER G, ELBERS ARW, HENDRICKX G, DE CLERCQ K (2008) **Possible routes of introduction of bluetongue virus serotype 8 into the epicentre of the 2006 epidemic in north-western Europe.** *Preventive Veterinary Medicine*, **87**, 131-144.

MOUNAIX B, DAVID V, LUCBERT J (2008) **Les impacts technico-économiques de la FCO sérotype 8 dans les élevages bovins et ovins français, Bilan de l'épizootie 2007.** *Institut de l'Élevage, Département Techniques d'Élevages et Qualité, Service Bien être, Santé, Traçabilité et Hygiène*, Compte rendu 130838028.

NOAD R et ROY P (2009) **Bluetongue vaccines.** *Vaccine*, **27**, D86-D89.

OHASHI S, YOSHIDA K, WATANABE Y, TSUDA T (1999) **Identification and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of a variant of the Ibaraki virus from naturally infected cattle and aborted fetuses in Japan.** *Journal of Clinical Microbiology*, **37**, 3800-3803.

OSBURN B (1994) **The Impact of Bluetongue virus on reproduction.** *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **17**(3/4), 189-196.

OURA C, WOOD J, SANDERS A, BINTARIF A, HENSTOCK M, EDWARDS L, *et al.* (2009) **Seroconversion, neutralising antibodies and protection in bluetongue serotype 8 vaccinated sheep.** *Vaccine*, **27**:7326–7330.

OURA C, WOOD JLN, FLOYD T, SANDERS AJ, BIN-TARIF A, HENSTOCK M, EDWARDS L, SIMMONS H, BATTEN CA (2010) **Colostrum antibody protection and interference with immunity in lambs born from sheep vaccinated with an inactivated Bluetongue sérotype 8 vaccine.** *Vaccine*, **28**:2749-2753.

PERRIN A, ALBINA E, BREARD E, SAILLEAU C, PROMÉ S, GRILLET C *et al.* (2007) **Recombinant capripoxvirus expressing proteins of bluetongue virus: Evaluation of immune responses and protection in small ruminants.** *Vaccine*, **25**:6774-6783.

PERRIN JB, MOUNAIX B, DAVID V, VINARD JL, MORIGNAT E, HENDRIX P *et al.* (2010) **Impact de la FCO-8 sur la mortalité des bovins en France en 2007.** *Bulletin épidémiologique, Hors série spécial FCO*, **35**, 2-22.

QUINTIN-COLONNA F (2006) *Immunité antivirale*. Note de cours. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie. 9 pages.

ROSSI S, GILBERT P, BREARD E, MOINET M, HARS J, MAILLARD D *et al.* (2010) **Circulation et impact des virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) chez les ruminants sauvages en France.** *Bulletin épidémiologique, Hors série spécial FCO*, **35**, 28-32.

ROY P., FRENCH T., ERASMUS B-J. (1992) **Protective efficacy of virus like particles for bluetongue disease.** *Vaccine*, **10**(1):28-32.

ROY P, BISHOP DHL., LEBLOIS H, ERASMUS BJ (1994) **Long-lasting protection of sheep against bluetongue challenge after vaccination with virus-like particles: evidence for homologous and partial heterologous protection.** *Vaccine*, **12**(9):805-811.

- SAILLEAU C, BREARD E, ZIENTARA S (2006) **La fièvre catarrhale ovine ou « bluetongue »**. *Le Point Vétérinaire*, **262**, 38-41.
- SANTMAN-BERENDS IMGA, VAN WUIJCKHUISE L, VELLEMA P, VAN RIJN PA (2010) **Vertical transmission of bluetongue virus serotype 8 virus in Dutch dairy herds in 2007**. *Veterinary Microbiology*, **141**, 31-35.
- SAVINI G, MACLACHLAN NJ, SANCGAEZ-VIZCAINO JM, ZIENTARA S (2008) **Vaccines against Bluetongue in Europe**. *Comparative Immunology & infectious Diseases*, **31**, 101-120.
- SCHWARTZ-CORNIL I, MERTENS P PC, CONTRERAS V, HEMATI B, PASCALE F, BRÉARD E, MELLOR P S, MACLACHLAN N J, ZIENTARA S (2008) **Bluetongue virus : Virology, Pathogenesis and immunity**. *Veterinary Research*, **39**:46, 16 pages.
- SICARD S, TRANQUARD A, SEURET AC, BERTHELOT X, FOUCRAS G, MEYER G *et al.* (2009) **La fièvre catarrhale ovine a-t-elle un impact sur la fonction sexuelle des taureaux?** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Elevages et Santé*, **3**(13), 17-22.
- SINGER RS, MACLACHLAN NJ, CARPENTER TE (2001) **Maximal duration of viremia in Bluetongue-infected cattle**. *Journal of Veterinary Diagnosis Investigation*, **13**:43-49.
- SMITH BP (2009) **Large animal internal medicine**. Fourth edition. St. Louis, Missouri: *Mosby Elsevier*, 1821 pages.
- SNGTV, MINISTERE DE L'ALIMENTATION, DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE (MAAP) (2009) **Questions/réponses sur la vaccination**. [Présentation PPT] *In : SNGTV et MAAP*, le 11 décembre 2009. Mis en ligne le 18 Décembre 2008, [http://www.fcoinfo.fr/IMG/pdf/Questions_reponses_sur_la_vaccination_SNGTV_MAAP_111209.pdf].
- SZMARAGD C, WILSON A, CARPENTER S, MERTENS PPC, MELLOR PS, GUBBINS S (2007) **Mortality and case fatality during the recurrence of BTV-8 in northern Europe in 2007**. *Veterinary Record*, **161**, 571-572.
- TEMIZEL EM, YESILBAG K, BATTEN C, SENTURK S, MAAN NS, MERTENS PPC *et al.* (2009) **Epizootic hemorrhagic disease in cattle, Western Turkey**. *Emerging infectious diseases*, **15**(2), 317-319.
- THIRY E (2000) **Maladies virales des ruminants**. Maisons-Alfort : Edition du Point Vétérinaire, 244 pages.
- THIRY E (2008) **Les vaccins contre la FCO protègent-ils le fœtus ?** *Le Point Vétérinaire*, **287**, p11.
- THIRY E, MAUROY A, GUYOT H, DAL POZZO F, MARTINELLE L, SAEGERMAN C (2008) **L'émergence de la FCO sérotype 8 s'est accompagnée d'un profil pathologique original chez les bovins**. *Bulletin des GTV*, **47**, 79-84.
- TOMA B et DUFOUR B (2008) **Apports et limites de la vaccination dans la maîtrise des maladies épizootiques**. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Elevages et Santé*, Hors série spécial Vaccins et vaccination, **3**, 28-34.

- VAN AERT M, LAUREYNS J, DE KRUIF A and OPSOMER G (2008) **Clinical symptoms caused by the bluetongue virus serotype 8: experiences from the outbreak in Belgium.** *Cattle Practice*, **16**(1), 55-60.
- VAN SCHAİK G, BERENDS IMGA, VAN LANGEN HV, ELBERS ARW, VELLEMA P (2008) **Seroprevalence of bluetongue serotype 8 in cattle in the Netherlands in spring 2007.** *Veterinary Record*, **163**, 441-444.
- VANDENBUSSCHE F, VANBINST T, VERHEYDEN B, VAN DESSEL W, DEMEESTERE L, HOUDART P *et al.*(2008) **Evaluation of antibody-ELISA and real time RT-PCR for the diagnosis and profiling of bluetongue virus serotype 8 during the epidemic in Belgium in 2006.** *Veterinary Microbiology*, **129**, 15-27.
- VANNIER P, CHARTIER C, BOUBY JC, ZIENTARA S (2010) **Les propriétés des vaccins utilisés en France et leur rôle dans la prévention de la diffusion du virus.** *Bulletin épidémiologique, Hors série spécial FCO*, **35**, 24-26.
- VERCAUTEREN G, MIRY C, VANDENBUSSCHE F, DUCATELLE R, VAN DER HEYDEN S, VANDEMEULEBROUCKE E *et al.* (2008) **Bluetongue virus Serotype 8-associated Congenital hydranencephaly in calves.** *Transboundary and emerging diseases*, **55**, 293-298.
- WADE-EVANS AM, ROMERO CH, MELLOR P, TAKAMATSU H, ANDERSON J, THEVASAGAYAM J *et al.* (1996) **Expression of the major core structural protein (VP7) of bluetongue virus, by a recombinant capripoxvirus, provides partial protection of sheep against a virulent heterotypic bluetongue virus challenge.** *Virology*, **220**:227–231.
- WALZER JB (2009) *Les insectes du genre Culicoides, vecteurs de maladies animales.* Thèse pour le doctorat vétérinaire, Alfort n° 017, 215 pages.
- WASHBURN KE, STREETER RN (2004) **Congenital defects of the ruminant nervous system.** *Veterinary Clinics Food Animal Practice*, **20**, 413-434.
- WILLIAMSON S, WOODGER N, DARPEL K (2008) **Differential diagnosis of bluetongue in cattle and sheep.** *In practice*, **30**, 242-251.
- WORWA G, HILBE M, EHRENSPERGER F, CHAIGNAT V, HOFMAN MA, GRIOT C *et al.* (2009) **Experimental transplacental infection of sheep with bluetongue serotype 8.** *Veterinary Record*, **164**, 499-500.
- WOUDA W, ROUMEN MPH, PEPPERHAMP NHMT, VOS JH, VAN GARDEREN E, MUSKEN I (2008) **Hydranencephaly in calves following the bluetongue serotype 8 epidemic in the Netherlands.** *Veterinary Record*, **162**, 422-423.
- WRATHALL AE, SIMMONS HA, and Van SOOM A (2006) **Evaluation risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus infected semen.** *Theriogenology*, **65**, 247-274.
- YADIN H, BRENNER J, BUMBROV V, OVED Z, STRAM Y, KLEMENT E *et al.*(2008) **Epizootic haemorrhagic disease virus type 7 infection in cattle in Israel.** *Veterinary Record*, **162**, 53-56.
- ZENON (2007) **La Bluetongue dans le Nord de l'Europe et quelques réémergences dans le monde.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé*, **6**, 282-283.

ZIENTARA S (2007) **Comment confirmer une suspicion clinique de FCO.** *Bulletin des GTV*, **41**, p8.

ZIENTARA S (2010) **Historique des introductions successives de la FCO en Europe.** *Bulletin épidémiologique, Hors série spécial FCO*, **35**, 2-4.

ZIENTARA S, SAILLEAU C, CETRE-SOSSAH C, BOUNAADJA L, GERBIER G, BALDET T *et al.* (2006) **La fièvre catarrhale ovine ou Bluetongue dans le Nord de l'Europe.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé*, **3**, 8-14.

ZIENTARA S, BOUET C, SAILLEAU C, BREARD E (2008) **La vaccination contre la fièvre catarrhale ovine ou bluetongue.** *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Elevages et Santé*, Hors série spécial Vaccins et vaccination, **3**:561-570, 41-50.

ZIENTARA S, BREARD E, SAILLEAU C, BELBIS G, RELMY A (2009) **Différentiation sérologique entre animaux infectés et animaux vaccinés (Action A2).** [Présentation PPT]. In : AFSSA, INRA, ENVA. Journée de Restitution du Programme de recherches de la DGAL sur la FCO Questions/Réponses - Conférence du 21 janvier 2009. Mis en ligne le 15 juillet 2009. [http://www.fcoinfo.fr/IMG/pdf/Differenciacion_serologica_entre_animales_infectadas_y_vacunadas_Zientara_210109_Journee_RFSA.pdf]

ZIENTARA S, BREARD E, SAILLEAU C, BELBIS G, RELMY A (2010). **Tests sérologiques différentiels : différenciation sérologique entre animaux vaccinés et animaux infectés (action A2).** [Présentation PPT]. In : AFSSA, INRA, ENVA. Journée de Restitution du Programme de recherches de la DGAL sur la FCO Questions/Réponses - Conférence du 18 mars 2010. Mis en ligne le 22 juillet 2010 [<http://www.rfsa.net/MANIFESTATIONS/2010/Presentations/S-Zientara3.pdf>]

Textes de loi

Règlement (CE) N°123/2009 de la commission du 10 février 2009 modifiant le règlement (CE) no 1266/2007 en ce qui concerne les conditions applicables aux mouvements d'animaux au sein d'une même zone réglementée et les conditions de dérogation à l'interdiction de sortie d'animaux prévue par la directive 000/75/CE du Conseil. *Journal officiel de l'Union Européenne* du 11 février 2009, L40/3.

Arrêté du 17 février 2010 modifiant l'arrêté du 28 octobre 2009 fixant les mesures techniques relatives à la fièvre catarrhale du mouton. *Journal officiel de la République Française* du 19 février 2010, texte 39 sur 158.

Arrêté du 28 octobre 2009 définissant les zones réglementées relatives à la fièvre catarrhale du mouton. *Journal officiel de la République Française* du 01/11/2009, texte 13 sur 49.

Arrêté du 28 octobre 2009 fixant les mesures techniques relatives à la fièvre catarrhale du mouton. *Journal officiel de la République Française* du 01/11/2009.

Arrêté du 4 novembre 2008 modifiant l'arrêté du 1^{er} avril 2008 fixant les mesures techniques relatives à la fièvre catarrhale du mouton, *Journal officiel de la République Française* du 5/11/2008, texte 25 sur 146.

DGAL (2008) **Fièvre catarrhale ovine-Stratégie vaccinale.** *Note d'information DGAL/SDSPA/O2008-8012*, classement SA 222.222 du 23 avril 2008.

DGAL (2009) **Campagne de vaccination contre la fièvre catarrhale ovine.** *Note d'information*, éditeur : Ministère de l'alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche, le 30 Octobre 2009

DGAL (2010) **Fièvre catarrhale ovine – Procédures diagnostiques – Année 2010.** *Note de service DGAL/SDSPA/ /N2010-8164*, le 15 juin 2010.

ASPECTS CLINIQUES DE LA FIÈVRE CATARRHALE OVINE SÉROTYPE 8 CHEZ LES BOVINS.

GERMANIQUE Lucie

Résumé :

Depuis l'été 2006, le virus de la fièvre catarrhale ovine sérotype 8 (BTV-8) a envahi l'Europe depuis les Pays-Bas. L'identification de nouveaux vecteurs (*C. dewulfi*, *C. obsoletus*, *C. pulicaris*) et la mise en évidence de modes de transmission tant vertical qu'horizontal ont contribué à l'originalité de la maladie en Europe du Nord. Les aspects cliniques et épidémiologiques de l'épizootie à l'échelle du troupeau bovin n'ont été décrits que récemment car cette maladie ne s'exprime habituellement que chez les ovins. Les signes d'appel de la maladie comportent des symptômes tels que salivation, fièvre, conjonctivite, inflammation du bourrelet coronaire et raideur des membres ainsi que de lésions parmi lesquelles croûtes sur la muqueuse nasale, érosions des lèvres, croûtes autour des narines, érosions de la muqueuse buccale et nécrose musculaire. Des profils cliniques multiples ont été décrits et viennent appuyer le diagnostic clinique sur le terrain.

En France, la sérologie par ELISA-compétition et la virologie par RT-PCR et isolement viral sont les méthodes de référence. Des méthodes de sérologie sur le lait et des méthodes permettant la différenciation entre animaux infectés et vaccinés (DIVA) sont en cours de développement.

Sur le terrain, la découverte d'une infection par le BTV-8 est lourde de conséquences pour le praticien car il s'agit d'une maladie réglementée. Au niveau de l'élevage, la déclaration d'un cas entraîne des mesures d'isolement des animaux (avec désinsectisation) et d'élimination du virus. Cette éradication passe depuis 2008 par une vaccination de masse des cheptels français et européens. Cette vaccination n'est pas sans conséquences cliniques puisque certains effets secondaires tels que des réactions anaphylactiques et des réactions locales ont été rapportées, même si elles sont rares. De plus, une influence de l'acte vaccinal sur la reproduction des femelles est actuellement suspectée.

Mots clés :

FIÈVRE CATARRHALE OVINE (FCO) / SÉROTYPE 8 (BTV-8) / ARBOVIRUS / ORBIVIRUS / MALADIE LÉGALEMENT RÉPUTÉE CONTAGIEUSE (MLRC) / HYPERTHERMIE / DIAGNOSTIC CLINIQUE / VACCINATION / BOVIN / EUROPE DU NORD

Jury :

Président : Pr

Directeur : Dr MILLEMANN Yves

Assesseur : Pr DUFOUR Barbara

Adresse de l'auteur :

5bis rue de Frettecuisse
80140 ST MAULVIS

CLINICAL ASPECTS OF BLUETONGUE SEROTYPE 8 IN CATTLE

GERMANIQUE Lucie

Summary:

Since summer 2006, the Bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) invaded Europe from the Netherlands. The identification of new vectors (*C. dewulfi*, *C. obsoletus*, and *C. pulicaris*) and the identification of vertical and horizontal modes of transmission contributed to the originality of the disease in northern Europe. Clinical and epidemiological features of the disease in cattle herds have been described only recently because this disease is usually observed only on sheep. The warning signs of disease include clinical signs such as salivation, fever, conjunctivitis, coronitis and stiffness of limbs and lesions as crusts on the nasal mucosa, erosions of the lips, crusts around the nostrils, erosions of the buccal mucosa and muscle necrosis. Multiple clinical profiles have been described and are basing the clinical diagnosis in the field.

In France, serology using competitive ELISA and virology using RT-PCR and virus isolation are reference methods. Serological methods applied on milk and methods allowing differentiating between infected and vaccinated animals (DIVA) are under development.

On the field, the discovery of a BTV-8 infection has serious consequences for the practitioner because it is a regulated disease. At the farm level, the declaration of a case results in isolation measures for animals (along with desinsectisation). The eradication of the virus passes since 2008 by mass vaccination of European and French livestock. This vaccination is not without consequences, since some clinical side effects such as anaphylactic reactions and local reactions have been reported, even if they are rare. Furthermore, an influence of the vaccine act on female reproduction is currently suspected.

Keywords:

BLUETONGUE (FCO) / SEROTYPE 8 (BTV-8) / ARBOVIRUS / ORBIVIRUS / REGULATED DISEASE / FEVER / CLINICAL DIAGNOSIS / VACCINATION / CATTLE / NORTHERN EUROPE

Jury:

President: Pr

Director : Dr MILLEMANN Yves

Assessor : Pr DUFOUR Barbara

Author's address:

5bis rue de Frettecuisse
80140 ST MAULVIS