

La Tuberculose bovine

I. Notions générales sur la Tuberculose

I.1. Définition de la Tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à l'Homme et à de nombreuses espèces animales. Elle est causée par diverses espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium* : toutes les espèces appartenant au groupe « *tuberculosis* » ainsi que *Mycobacterium avium* ssp. *avium* (Haddad M., Masselot M. et Durand B., 2004a).

Elle est caractérisée cliniquement, par une évolution le plus souvent chronique et un grand polymorphisme et anatomiquement, par des lésions inflammatoires, les tubercules (Bénet J.J., 2008). En effet, le nom de tuberculose vient des nodules appelés « tubercules » qui se forment dans les ganglions lymphatiques des individus atteints.

I.2. Historique des connaissances sur la maladie

La tuberculose est une maladie connue depuis la plus haute antiquité. En effet, des signes cliniques pathologiques (lésions osseuses du mal de Pott) révélateurs d'une dégénérescence tuberculeuse ont été retrouvés dans la colonne vertébrale de momies égyptiennes. L'origine des infections était principalement due à *M. bovis* associé à des infections osseuses (Crubézy *et al.*, 1998).

En 1810, Laennec R. découvre le stéthoscope pour l'auscultation et en 1819, il effectue une étude clinique et nécropsique complète de la maladie qui lui permet d'affirmer l'unicité de la tuberculose. Il a également le mérite de penser que « la maladie perlière ou pomelière » des bovidés était de nature tuberculeuse (Thorel M.F., 2003).

En 1865, Villemin J.A. montre que la tuberculose est contagieuse (Villemin J.A., 1865). Puis, le bacille tuberculeux est mis en évidence à partir de lésions d'origine humaine, bovine et aviaire par Koch R., en 1882. Pour Koch R., un même bacille est responsable des trois formes de la maladie (Thorel M.F., 2003). En 1882, Ehrlich met en évidence son acido-alcool-résistance qui est révélée dès 1883 par la méthode de coloration de Ziehl et Neelsen (Site web [1]).

Les travaux de Rivolta en 1889 et de Mafucci en 1890 montrèrent la spécificité de l'infection due au bacille d'origine aviaire (Thorel M.F., 2003). Par ailleurs, Koch R. mit au point, en 1890 également, la « lymphe tuberculeuse » ou vieille tuberculine dont l'application au

diagnostic allergique de la maladie, proposée par Guttman l'année suivante, devait se révéler intéressante (Bénet J.J., 2008).

En 1896, Smith T. différencie le bacille tuberculeux humain du bacille tuberculeux bovin (Site web [1]). Dès lors, les trois bacilles tuberculeux furent individualisés (nommés ultérieurement par des noms différents d'espèce). Le genre *Mycobacterium* fut créé par Neumann en 1896 (Thorel M.F., 2003). Le bacille bovin fut nommé *Mycobacterium bovis* par Karlson A.G. et Lessel E.F. en 1970.

La tuberculose a été définie par les experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au congrès de Vienne en 1952 comme «une maladie ou une infection qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'Homme et inversement».

I.3. Les mycobactéries

L'ensemble des mycobactéries fait partie de la famille de *Mycobacteriaceae* qui est composée d'un seul genre *Mycobacterium* (Euzéby J.P., Site web [2a]).

Cette famille est elle-même issue du sous-ordre des *Corynebacterineae* composé également des familles telles que *Corynebacteriaceae*, *Gordoniaceae*, *Nocardiaceae*, etc. (Euzéby J.P., site web [2b]).

Les *Corynebacterinae* appartiennent à l'ordre des Actinomycétales également composé d'autres subdivisions (telles les *Actinomycineae*, *Micrococcineae*, *Pseudonocardineae*, *Streptomycineae*, etc.).

De plus, cet ordre est issu de la sous-classe des *Actinobacteridae* et de la classe des *Actinobacteria* (Euzéby J.P., Sites web [2c] et [2d]).

I.3.1. Le genre *Mycobacterium*

I.3.1.1. Définition

La définition du genre *Mycobacterium* repose sur les trois critères suivants : l'acido-alcool-résistance, la présence d'acides mycoliques de 60 à 90 atomes de carbone (C) libérant des esters de pyrolyse de 22 à 26 C et un contenu en Guanine-Cytosine (GC %) de l'ADN compris entre 61 et 71% (Vincent Levy-Frébault V. et Portaels F., 1992 ; Shinnick T.M. et Good R.C., 1994 ; Vincent V., 1995).

I.3.1.2. Caractéristiques bactériologiques essentielles

Les mycobactéries sont aérobies ou micro-aérophiles. Morphologiquement, elles sont définies comme des bacilles droits ou légèrement incurvés, de 0,2 à 0,6 µm de diamètre sur 1 à 10 µm de long (Vincent V., 1995 ; Euzeby J.P., Site web [2e]). Ces bacilles sont immobiles, non sporulés, ni capsulés, parfois ramifiés (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004). Suivant l'espèce mycobactérienne, les colonies, isolées sur un milieu de culture donné, sont dysgoniques (de petite taille) ou eugoniques (de grande taille), lisses ou rugueuses et pigmentées ou pas.

Les mycobactéries sont liées phylogénétiquement aux bactéries à Gram positif, même si leur coloration de Gram est souvent faible ou variable (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004).

Cependant, le genre *Mycobacterium*, comme un certain nombre de genres de l'ordre des Actinomycétales, présente une propriété tinctoriale particulière: l'acido-alcool-résistance qui est due à une forte proportion de lipides, les acides mycoliques présents dans leur paroi (Figure I.1.1).

Les autres genres de l'ordre des Actinomycétales possèdent des acides mycoliques plus courts parfois responsables d'une acido-alcool-résistance (AAR) partielle (Vincent V., 1995 ; Panteix G., 2007a). Néanmoins, ces autres genres synthétisant des acides mycoliques présentent sensiblement les mêmes valeurs pour leur contenu en GC % que le genre *Mycobacterium* (Vincent V., 1995).

Le phénomène d'AAR repose sur le fait que, liés au peptidoglycane par l'intermédiaire de l'arabinogalactane, ces acides gras à longues chaînes carbonées constituent une barrière hydrophobe tout autour de la cellule (Vincent V., 1995). Ils gênent ainsi la libération par traitements acide et alcool puissants, des colorants une fois absorbés. Les mycobactéries sont donc qualifiées de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mettre en évidence ce phénomène, soit en microscopie à lumière transmise (par exemple, la méthode à chaud de Ziehl-Neelsen) ou en fluorescence (par exemple, la méthode à l'auramine / O rhodamine) (Vincent V., 1995).

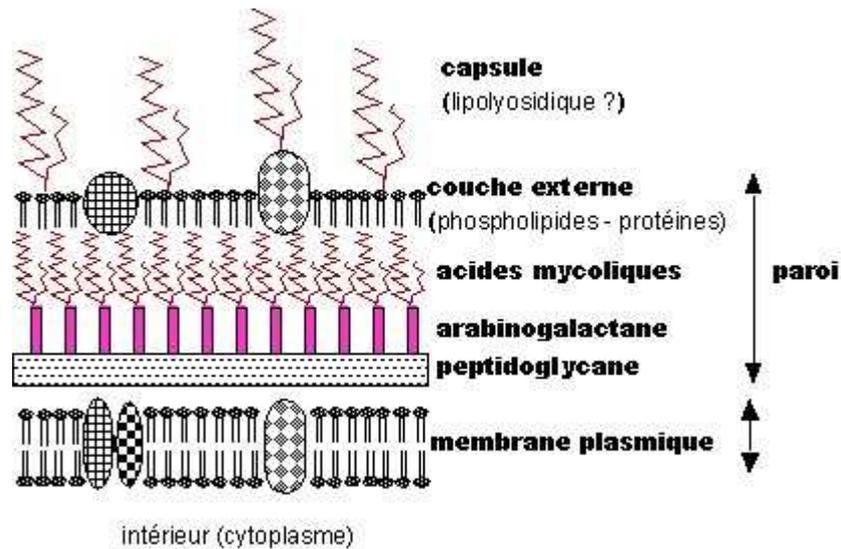


Figure I.1.1. Représentation de la structure de la paroi des Mycobactéries (Site web [3]).

Outre, l'AAR, les mycobactéries résistent au froid (même la congélation, Corner L.A., 1994) et à la dessiccation. De plus, elles sont résistantes aux antibiotiques usuels (pénicilline, tétracycline...). Cependant, elles sont sensibles à la chaleur (20 minutes à 60°C, 20 secondes à 75°C), aux rayons ultra-violet et à la lumière (Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Bénet J.J., 2008).

Par ailleurs, la culture des mycobactéries, excepté certaines mycobactéries dites « atypiques », n'est pas réalisable sur des milieux bactériologiques usuels et nécessite l'emploi de milieux spéciaux (Bénet J.J., 2008). Il existe une autre exception, *Mycobacterium leprae* qui est non cultivable sur milieu synthétique.

I.3.2. Différentes classifications des espèces mycobactériennes

Actuellement, le genre *Mycobacterium* comporte 148 espèces (Euzéby J.P., Site web [2f]). Elles peuvent être classées soit selon leur importance clinique soit en fonction de leur vitesse de croissance.

I.3.2.1. Classification selon l'importance clinique

Les mycobactéries sont réparties en trois groupes selon leur importance clinique : les mycobactéries pathogènes, les mycobactéries opportunistes et les mycobactéries saprophytes ou commensales. Les deux dernières catégories sont qualifiées d'atypiques (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Bénet J.J., 2008).

- Les mycobactéries pathogènes stricts (ou obligatoires)

Le groupe des mycobactéries strictement pathogènes pour l'Homme et/ou les animaux est composé de mycobactéries responsables de tuberculoses humaine, bovine, aviaire et caprine (mycobactéries tuberculeuses), de l'entérite hypertrophiante des ruminants ou paratuberculose (*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*), de lèpre humaine (*Mycobacterium leprae*), de lèpre murine (*Mycobacterium lepraemurium*) ou de farcin du bœuf (*Mycobacterium farcinogenes*) (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Bénet J.J., 2008).

Les mycobactéries tuberculeuses sont donc *Mycobacterium avium* ssp. *avium* qui est à l'origine de la tuberculose aviaire – responsable également d'infections chez le porc (surtout ganglionnaires), l'Homme (disséminées), les bovins, les chevaux, les chats, les chiens,...) – ainsi que toutes les mycobactéries du groupe « *tuberculosis* » (Haddad M., Masselot M. et Durand B., 2004a ; Panteix G., 2007b).

Ce groupe « *tuberculosis* » également appelé complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) inclut les espèces bactériennes suivantes :

- *Mycobacterium tuberculosis* : c'est l'agent principal de la tuberculose humaine ;
- *Mycobacterium bovis* : c'est l'agent essentiellement responsable de la tuberculose bovine (décrit ultérieurement dans ce manuscrit) ;
- *Mycobacterium africanum* : c'est un agent responsable de la tuberculose humaine en Afrique qui a été initialement identifié par Castets M., Rist N. et Boisvert H., en 1969 ;
- *Mycobacterium canetti* : c'est un agent également responsable de tuberculose humaine en Afrique ; il a été initialement découvert en 1969 par Canetti G. à partir de colonies lisses et brillantes de *Mycobacterium tuberculosis*, isolées d'un fermier français. En 1997, il est considéré comme un nouveau taxon du MTBC et est désigné comme *Mycobacterium canetti* par Van Soolingen D. et ses collègues ;
- *Mycobacterium microti* : découvert par Wells A.Q. en 1937 sur la chauve-souris, c'est l'agent principal de la tuberculose des petits rongeurs mais il est retrouvé occasionnellement chez le chat (Huitema H. et Jaartsveld. F.H.J., 1967), et plus rarement encore dans d'autres espèces (p. ex. bovins, porcs, chiens, blaireaux (Smith N.H. *et al.*, 2009). Des infections chez l'Homme sont également décrites (Van Soolingen D. *et al.*, 1998) ;

▪ *Mycobacterium caprae* : c'est un agent principalement responsable de tuberculose caprine mais aussi bovine ; il a été initialement identifié à partir d'un isolat de chèvre en 1999 par Aranaz A. *et al.* qui l'avaient identifié comme *Mycobacterium tuberculosis* ssp. *caprae*. En 2003, il est élevé au rang d'espèce, soit *Mycobacterium caprae* par Aranaz A. et ses collègues. En effet, de nombreuses souches identifiées comme *Mycobacterium bovis*, en provenance de bovins, isolées préalablement à la désignation de cette nouvelle espèce, ont pu être caractérisées *a posteriori* comme *Mycobacterium caprae* aussi bien en France que dans d'autres pays européens (Prodinger W.M. *et al.*, 2005);

▪ *Mycobacterium pinnipedii* : isolé et décrit chez des mammifères marins pinnipèdes (phoques, morses, léopards de mer,...), il est également pathogène pour les cobayes, les lapins, l'Homme, le tapir brésilien et éventuellement les bovins (Cousins D.V. *et al.*, 2003).

Génétiquement, tous les membres du MTBC ont 99,9 % de similarité au niveau des nucléotides et des séquences d'acide ribonucléique ribosomal 16S (ARNr 16S) identiques (Brosch R. *et al.*, 2002 ; Haddad M., Masselot M. et Durand B., 2004a ; Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004).

- Les mycobactéries opportunistes ou pathogènes potentiels

Les mycobactéries opportunistes provoquent des infections peu ou pas contagieuses (chez l'Homme, les bovins, les porcs,...), cliniquement identiques à la tuberculose (localisations pulmonaires, ganglionnaires, mammaires, cutanées,...) mais habituellement bénignes (sauf exceptions). Par ailleurs, elles sont responsables de réactions positives par excès lors du dépistage allergique de la tuberculose par tuberculination (réactions atypiques) (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Cousin D.V. *et al.*, 2004 ; Bénet J.J., 2008).

Voici quelques exemples d'espèces présentes dans ce groupe (Bénet J.J., 1991 et 2008 ; Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Panteix G., 2007b ; Site web [4]) :

▪ *Mycobacterium intracellulare*, responsable de maladies pulmonaires ressemblant à la tuberculose chez l'Homme, de lymphadénites du porc mais également chez l'Homme, de lésions ganglionnaires (mésentériques) chez les veaux et porcs,... ;

▪ *Mycobacterium kansasii*, à l'origine d'affections majoritairement pulmonaires et ganglionnaires chez les bovins, porc et l'Homme,... ;

- *Mycobacterium xenopi*, provoquant des infections respiratoires chez l'Homme (nosocomiales), les poissons,... ;
- *Mycobacterium fortuitum*, à l'origine de nodules cutanés tuberculoïdes et de mammites des bovins, d'adénites du porc, de mycobactérioses des poissons d'eau douce, d'infections cutanées chez l'Homme,... ;
- *Mycobacterium gordonae*, responsable de thélites nodulaires de la vache laitière, de mycobactérioses des reptiles, amphibiens et poissons mais aussi du porc,... ;
- *Mycobacterium marinum* et *Mycobacterium chelonae*, provoquant des mycobactérioses des poissons, reptiles et amphibiens mais également des infections cutanées chez l'Homme,...

- Les mycobactéries saprophytes (non pathogènes)

Les mycobactéries saprophytes sont présentes dans l'environnement (la terre, l'eau, la végétation, les poussières, l'alimentation (lait,...)) et dans des réservoirs animaux (tube digestif, peau, muqueuses). Elles ne sont pas habituellement pathogènes (très rarement responsables d'infection). Elles peuvent également provoquer des réactions atypiques suite à des tuberculinations (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004).

Cette catégorie est composée de nombreuses espèces mycobactériennes, telles que *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium gordonae*,... (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Bénet J.J., 2008).

I.3.2.2. Classification selon la vitesse de croissance

En fonction de leur vitesse de croissance en conditions optimales de culture, les espèces du genre *Mycobacterium* sont réparties en deux groupes taxonomiques (Vincent V., 1995 ; Thorel M.F., 2003 ; Site web [2e]) :

- Les mycobactéries à croissance rapide, ayant un temps de génération de 2 à 5 heures et, formant des colonies visibles en moins de 7 jours et étant aptes à se développer sur gélose nutritive : *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*,... (Bourgoin A. et Agius G., 1995).

- Les mycobactéries à croissance lente, ayant un temps de génération moyen de 20 heures et, ne formant des colonies qu'après au moins 7 jours de culture et étant incapables de se

développer sur des milieux bactériologiques standards : toutes les mycobactéries tuberculeuses, mais aussi *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*,... (Bourgoin A. et Agius G., 1995).

Par ailleurs, dans la classification de Runyon, les mycobactéries non tuberculeuses sont divisées en quatre groupes selon deux critères phénotypiques, la vitesse de croissance et la synthèse de pigments (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004). Les trois premiers groupes comprennent les mycobactéries à croissance lente – le groupe I photochromogène (pigmentées à la lumière seulement), le groupe II scotochromogène (pigmentées avec ou sans lumière) et le groupe III non chromogène (non pigmentées) – alors que le groupe IV ne renferme que celles à croissance rapide (pigmentées ou non) (Runyon E.H., 1959 ; Shinnick T.M. et Good R.C., 1994).

II. La Tuberculose bovine

II.1. Définition de la Tuberculose bovine

La Tuberculose bovine (Tb) est une maladie animale infectieuse, d'évolution chronique. Elle est due à *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) principalement mais aussi *M. tuberculosis* (OIE, 2008a). Elle atteint préférentiellement les bovins mais peut être transmise à d'autres espèces de mammifères dont l'Homme (zoonose).

Dans les pays infectés, cette maladie engendre, quelle que soit sa prévalence, des difficultés socio-économiques, avec un impact sur les échanges internationaux d'animaux et de produits d'origine animale. Si la prévalence est élevée, cette maladie peut également provoquer d'importants problèmes de santé publique.

La maladie due à *M. bovis* ou *M. tuberculosis* est donc inscrite sur la liste unique des maladies réputées contagieuses (MRC) fixée selon l'article 223-21 du code rural. C'est une MRC chez toutes les espèces de mammifères (Décret n° 2006-177 du 17 février 2006 modifiant le code rural). En effet, le classement d'une maladie en tant que MRC se fonde sur son impact sur la santé publique, l'économie de l'élevage ou le commerce international (NS 6 mars 2006).

La Tb doit être déclarée à l'organisation mondiale de la santé animale, anciennement Office International des Epizooties (OIE) selon le code sanitaire pour les animaux terrestres (Site web [5] ; OIE, 2010a).

II.2. *Mycobacterium bovis*

M. bovis est un bacille petit, trapu et granuleux (Thorel M.F., 2003). C'est un pathogène intracellulaire obligatoire (des macrophages et autres cellules de type monocytique) bien qu'il puisse persister assez longtemps dans le milieu extérieur (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; De la Rúa-Domenech R. *et al.*, 2006a). Il est micro-aérophile avec une croissance lente (temps de génération 16-20 heures (Site web [6])) et sa température optimale de croissance est de 37°C (Coetzer J.A.W. et Tustin R.C., 2004).

Sur milieu de culture de Löweinstein-Jensen, les colonies de *M. bovis* sont dysgoniques, non pigmentées et à la surface lisse, d'abord plates elles deviennent ensuite bombées et brillantes (en « gouttelette ») sans dépasser la taille d'une tête d'épingle (Thorel M.F., 2003). Par comparaison, les colonies de *M. tuberculosis* sont eugoniques avec un aspect en « chou-fleur », non pigmentées et à la surface rugueuse et sèche (Bourgoin A. et Agius G., 1995).

II.3. Aspect zoonotique

La tuberculose due à *M. bovis* est une zoonose qui sévit dans le monde entier (Sauret J. *et al.*, 1992 ; Moda G. *et al.*, 1996 ; Cosivi O. *et al.*, 1998 ; Thoen C., LoBue P. et de Kantor I., 2006 ; De la Rúa-Domenech R., 2006c ; De Kantor I.N. *et al.*, 2008 ; Michel A.L., Müller B. et Van Helden P.D., 2010).

Dans les pays où la Tb est endémique et en l'absence de programme de lutte, le risque de cas humains infectés par *M. bovis* est élevé. Au contraire, dans les pays où le dispositif de lutte s'est avéré efficace, la prévalence de Tb est faible et le risque de zoonose est alors rare, tel est le cas des pays industrialisés comme la France (Fritsche A. *et al.*, 2004 ; Biet F. *et al.*, 2005).

Ainsi, en France, avant l'obligation de pasteurisation du lait (1955) et d'abattage systématique des bovidés réagissant positivement à la tuberculine (1963), 25 % des élevages, soit 10 % des animaux étaient tuberculeux, et par conséquent, la tuberculose humaine due à *M. bovis* était très fréquente (en 1928, estimée à 10,7 % des cas de tuberculose humaine dont 23 % chez les enfants de moins de 16 ans). Par la suite, en raison de l'efficacité du dispositif français de lutte contre la Tb, sa prévalence a fortement diminué (0,1 % en 1994, 0,04 % en 2006) et par conséquent, la fréquence de tuberculose humaine due à *M. bovis* a également progressivement diminué. En effet, seuls des cas sporadiques sont désormais observés : de l'ordre de 0,5 % des cas de tuberculose humaine à culture positive en 1995 (Boulaïbal F. *et al.*, 1998) ; à Lyon entre 2000 et 2005, 11 souches ont été identifiées comme *M. bovis* parmi

les 555 souches du MTBC isolées d'échantillons humains (Mignard S., Pichat C. et Carret G., 2006). En outre, la majorité des cas français de tuberculose d'origine bovine est constatée chez des sujets âgés de plus de 50 ans, signe d'une infection ancienne qui se réactive avec l'âge (Mignard S., Pichat C. et Carret G., 2006). De plus, dans la majorité des cas, la localisation des lésions est extra-pulmonaire (Bouhbal F. *et al.*, 1998 ; Bénet J.J, 2008 ; Site web [8]). En 1994, Grange J.M. et Yates M.D. ont écrit que les voies génito-urinaires étaient le site de prévalence de ces lésions extra-pulmonaires.

La tuberculose humaine due à *M. bovis* a une évolution lente. D'abord sans symptôme, elle se signale tardivement par une fièvre modérée, une fatigue générale, un amaigrissement et des symptômes qui dépendent de la localisation infectieuse.

La transmission de *M. bovis* à l'homme s'effectue par inhalation d'aérosols contaminés (voie respiratoire) ou, par ingestion de lait cru ou produits au lait cru contaminés (voie orale) conduisant à des tuberculoses extra-pulmonaires (O'Reilly L.M. et Dabornb C.J., 1995; Biet F. *et al.*, 2005 ; Thoen C., LoBue P. et de Kantor I., 2006 ; De la Rua Domenech R., 2006c ; De Kantor I.N. *et al.*, 2008).

Ainsi, dans les pays où la Tb n'est pas contrôlée, ou dans les pays développés en l'absence de campagne de contrôle strict et de pasteurisation du lait, beaucoup de cas humains sont recensés chez les personnes jeunes (principalement des formes extra-pulmonaires), résultant principalement de l'ingestion de lait contaminé (Biet F. *et al.*, 2005 ; Thoen C., LoBue P. et de Kantor I., 2006 ; De la Rua Domenech R., 2006c ; De Kantor I.N. *et al.*, 2008).

En outre, la transmission de *M. bovis* à l'homme par aérosols peut survenir lors de contacts étroits avec des animaux domestiques ou sauvages contaminés (surtout dans les pays en voie de développement (Cosivi O. *et al.*, 1998)). De plus, ce risque concerne principalement les personnes présentant des déficiences immunologiques et les personnes dont la profession est dite « à risque » (risque d'exposition répétée des éleveurs, selon le niveau et la durée d'infection du cheptel), des vétérinaires sanitaires, des personnels d'abattoir (carcasse avec lésions ouvertes) ou de laboratoire (risque faible) (Bouhbal F. *et al.*, 1998 ; Cosivi O. *et al.*, 1998 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; De la Rua Domenech R., 2006c ; De Kantor I.N. *et al.*, 2008 ; Wilkins M.J. *et al.*, 2008 ; Sunder S. *et al.*, 2009 ; Site web [7]).

Par ailleurs, la transmission de *M. bovis* de l'animal à l'Homme avec un retour à l'animal est connue depuis les années 1950. Par la suite, elle a été présentée dans la littérature (Fritsche A. *et al.* en 2004 ; Grange J.M. et Yates M.D., 1994 ; De la Rua Domenech R., 2006c).

Quant à la transmission interhumaine de la tuberculose à *M. bovis*, elle est possible (dans le cas d'hôte immunodéficient) mais rare (Grange J.M. et Yates M.D., 1994 ; Van Soolingen D. *et al.*, 1994 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Thoen C., LoBue P. et de Kantor I., 2006 ; Evans J.T. *et al.*, 2007 ; Sunder S. *et al.*, 2009 ; Michel A.L., Müller B. et Van Helden P.D., 2010).

II.4. Pathogénie et évolution de la Tb

II.4.1. Les conditions de l'infection d'un animal

Les conditions de l'infection d'un animal sont qualitatives et quantitatives.

II.4.1.1. Conditions qualitatives

M. bovis est un exemple typique d'agent pathogène de type généraliste, infectant un large spectre d'hôtes : la faune sauvage en captivité ou liberté, les animaux domestiques d'élevage ou pas, les primates non-humains et les humains (O'Reilly L.M. et Dabornb C.J., 1995 ; Wedlock D.N. *et al.*, 2002 ; Artois M. *et al.*, 2004). *M. bovis* est la seule espèce mycobactérienne parmi celles du MTBC, capable d'infecter le plus grand nombre d'espèces animales (O'Reilly L.M. et Dabornb C.J., 1995).

Outre le pouvoir pathogène de *M. bovis*, les conditions de l'infection dépendent de la réceptivité et la sensibilité de l'hôte qui varient selon plusieurs facteurs (âge, prédisposition génétique, état physiologique) (Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.1.1. Age

L'un des principaux facteurs de risque individuel identifié par de nombreuses études est l'âge de l'animal. En effet, le risque d'infection s'accroît avec l'âge puisque la probabilité d'exposition augmente.

De plus, des animaux peuvent avoir été infectés très jeunes mais n'exprimer cliniquement la maladie qu'à l'âge adulte. Les mycobactéries sont donc capables de subsister à l'état latent pendant une longue période et se réactiver avec le vieillissement (Griffin J.M. *et al.*, 1996 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Delafosse A., Goutard F. et Thébaud E., 2002 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009). Cependant, les scientifiques n'ont pas encore démontré qu'un état réel de latence existait dans la Tb (Van Rhijn I. *et al.*, 2008 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.1.2. Espèce, race, sexe

Toutes les espèces de mammifères terrestres sont sensibles à l'infection par *M. bovis*. Cependant, les bovins et caprins et, les cervidés, mustélidés et suidés (Artois M. *et al.*, 2004) seraient plus réceptifs (puisque ce sont les plus fréquemment infectés).

Par ailleurs, le caractère racial chez les bovins n'est pas évoqué avec certitude.

Enfin, l'analyse de la littérature ne montre pas de prédilection quelconque de *M. bovis* pour un sexe donné. Néanmoins, le mode d'élevage appliqué aux vaches laitières (stabulation et confinement prolongés) ainsi que le stress de la lactation et de la gestation les rendent plus vulnérables à l'infection par *M. bovis* que les mâles. De plus, elles sont conservées en général jusqu'à un âge plus avancé que les mâles dans l'élevage (Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.1.3. Etat général

Certains auteurs ont montré que la résistance des animaux à *M. bovis* était réduite par des carences alimentaires et/ou une alimentation non équilibrée (Griffin J.M. *et al.*, 1996 cité par Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001)

Néanmoins, ces résultats sont controversés par d'autres auteurs qui ont montré qu'il n'était pas certain que les restrictions alimentaires aient un effet sur la transmission de la maladie (Costello E. *et al.*, 1998).

Il n'est donc pas possible de savoir à ce jour, si un faible état d'engraissement de l'animal (en anglais « *body condition score* ») est un facteur de risque ou plutôt une conséquence de la progression clinique de la Tb (Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

Par ailleurs, comme nous l'avons dit précédemment, les animaux sont plus vulnérables à *M. bovis* en cas de modification de leur état physiologique (due à la lactation, à la gestation ou au stress) (Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002).

II.4.1.1.4. Statut immunitaire

L'immunosuppression est un facteur de prédisposition à de nombreuses maladies. En effet, des bovins infectés par des virus immunosuppresseurs ou à immunodéficience seraient plus sensibles à *M. bovis*. Toutefois, ces effets relatifs au dysfonctionnement immunologique des

bovins n'ont pas été scientifiquement prouvés (Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; De la Rúa-Domenech R. *et al.*, 2006a ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.1.5. Caractéristiques génétiques

L'importance d'une prédisposition génétique relative à la résistance contre la Tb commence seulement à être étudiée chez les bovins. En effet, des mécanismes d'immunité non spécifique pourraient détruire de faibles doses de *M. bovis* (macrophages non spécifiques actifs) et ainsi éviter l'infection par voie respiratoire (Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Phillips C.J. *et al.*, 2002 ; Meade K.G. *et al.*, 2007 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.1.6. Auto-contamination

Il est possible qu'un animal puisse s'auto-contaminer. En effet, un animal infecté par voie orale peut émettre des aérosols contaminés pendant le processus de rumination (Neill S.D. *et al.*, 1988 cité par Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009). Ensuite, l'animal peut inhaler ces aérosols contaminés ce qui pourrait alors entraîner une infection respiratoire (Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 cité par Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.4.1.2. Conditions quantitatives

Le développement de l'infection dépend aussi de la dose minimale infectante de bacilles, variant principalement selon la voie de pénétration et l'espèce animale inoculée et, de la répétition des doses (Francis J., 1958 & 1971 ; Neill S.D., O'Brien J.J. et Hanna J., 1991 ; Buddle B.M. *et al.*, 1994 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Neill S.D., Bryson D.G. et Pollock J.M., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Palmer M.V., Waters W.R. et Whipple D.L., 2002 ; Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Palmer M.V. et Waters W.R., 2006b ; Van Rhijn I. *et al.*, 2008 ; Bénet J.J., 2008).

En effet, la dose infectante par voie respiratoire est largement plus faible que celle par voie orale/alimentaire (digestive). Lors de contamination par voie respiratoire, seuls quelques bacilles (< 6 contenus dans les aérosols) peuvent conduire chez de nombreuses espèces à une infection tuberculeuse. Au contraire, la dose nécessaire pour infecter des veaux par voie orale est de 4×10^8 bacilles selon Neill S.D., O'Brien J.J. et Hanna J. en 1991 (Menzies F.D. et Neill

S.D., 2000 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Neill S.D., Bryson D.G. et Pollock J.M., 2001 ; Gannon B.W., Hayes C.M. et Roe J.M., 2007).

En outre, alors que l'inoculation d'une dose unique de bacilles tuberculeux peut n'entraîner que des lésions bénignes évoluant vers la stabilisation, des doses plus faibles mais répétées dans le temps, loin de susciter le développement d'une immunité, favorisent l'apparition d'une tuberculose évolutive (Bénet J.J., 2008).

II.4.2. Les étapes de l'infection

D'un point de vue pathogénique, la Tb a une incubation lente, d'évolution chronique et est habituellement caractérisée par la formation de granulomes nodulaires ou tubercules.

La **primo-infection** (Figure I.1.2) correspond à la première contamination d'un individu non immunisé, c'est-à-dire à la pénétration dans l'organisme de bacilles tuberculeux qui sont ensuite rapidement phagocytés par les macrophages (*réponse non spécifique*). Alors qu'une partie seulement des bacilles est détruite, l'autre partie se multiplie dans les cellules qui les ont phagocytés (Thorel M.F., 2003 ; Bénet J.J., 2008).

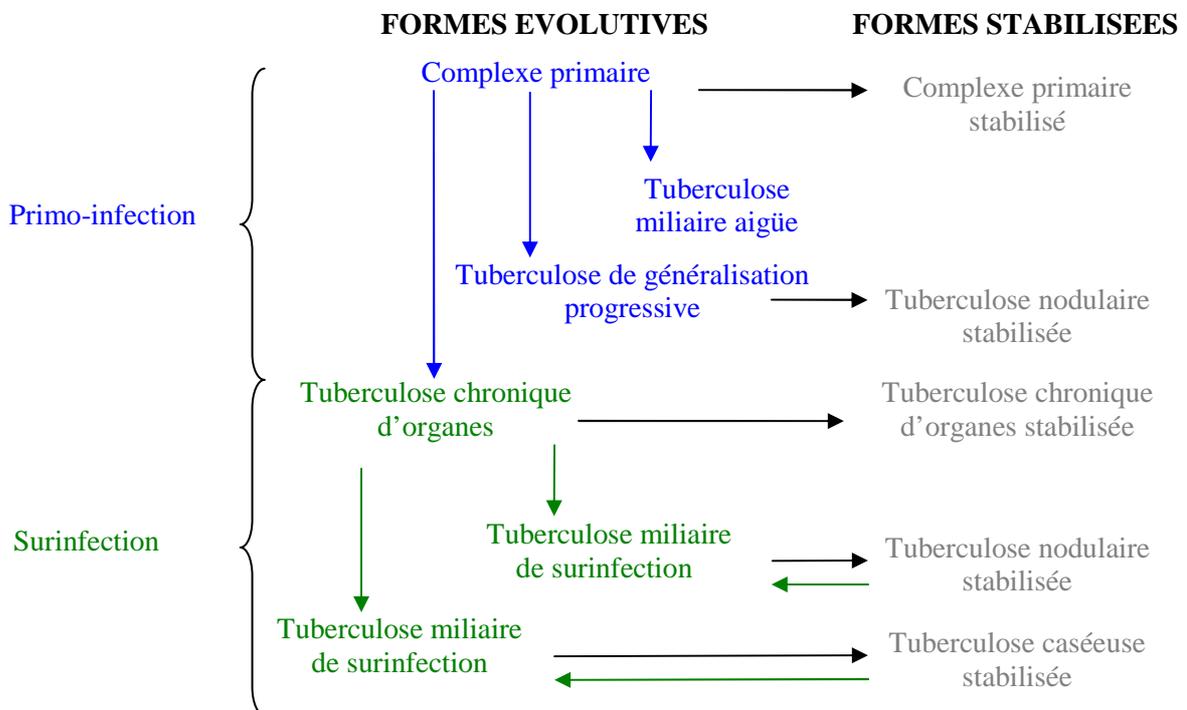


Figure I.1.2. Représentation schématique de la pathogénie et évolution de la Tb (cycle de Runyon), d'après Thorel M.F., 2003.

Cette primo-infection se caractérise par un « complexe primaire » qui comprend une lésion initiale, le chancre d'inoculation (visible à 8-15 jours) diversement localisé selon la voie de l'infection puis, l'adénopathie du nœud lymphatique correspondant. Les trois évolutions possibles de ce complexe primaire sont : une guérison, une stabilisation ou une généralisation précoce. (Radostits O.M., Blood D.C. et Gay C.C., 1994 ; Thorel M.F., 2003 ; Bénet J.J., 2008).

En effet, dans certains cas défavorables, comme le passage par la voie lympho-hématogène des bacilles, une tuberculose de généralisation apparaît alors précocement. Elle se traduit par une *tuberculose miliaire aiguë* et disséminée rapidement ou bien une *tuberculose de généralisation progressive* (d'évolution lente) par poussées aiguës (Thorel M.F., 2003; Panteix G., 2007).

Cependant, ces formes peuvent passer à l'état quiescent, caractérisé soit par une calcification des lésions (visible à 2 semaines), soit par un enkystement, soit par un remaniement fibreux. Ces formes peuvent demeurer en l'état toute la vie de l'animal ou donner lieu à une généralisation tardive (Radostits O.M., Blood D.C. et Gay C.C., 1994 ; Thorel M.F., 2003; De la Rua-Domenech R. *et al.*, 2006a).

Chez les bovins, la primo-infection est généralement asymptomatique et sera révélée par une réaction tuberculique positive (résultant d'une *réponse immune acquise*) (Panteix G., 2007).

Après cette primo-infection, une **surinfection** endogène ou exogène (Figure I.1.2) peut donner lieu à une *tuberculose chronique d'organes* si les défenses de l'organisme sont efficaces. Dans le cas d'un affaiblissement général, la surinfection se propage traduisant une tuberculose de généralisation tardive : *tuberculose miliaire aiguë* ou *tuberculose caséuse de surinfection*. Cependant, ces deux formes sont susceptibles de stabilisation définitive ou d'une poussée évolutive (Thorel M.F., 2003).

Les signes cliniques observés chez les animaux atteints de Tb ne sont pas pathognomoniques (De la Rua-Domenech R. *et al.*, 2006a).

II.5. Epidémiologie de la Tb

L'épidémiologie est l'étude des maladies et des facteurs de santé dans une population. L'étude épidémiologique de la Tb comprend une démarche (descriptive, analytique et synthétique) visant à lutter contre la maladie (Toma B. *et al.*, 2001).

II.5.1 Epidémiologie analytique

La Tb peut être transmise à partir de multiples sources de contagion et selon différents modes de contamination (MRC).

II.5.1.1. Les sources de contagion

➤ La principale source de contagion de la Tb est un animal infecté qu'il soit malade ou non. Le rejet de *M. bovis* est précoce, durable (durant toute l'évolution de la maladie), important (surtout si lésions « ouvertes ») et irrégulier (varie en intensité dans le temps).

Toutefois, l'importance épidémiologique des types d'excrétion et de sécrétion dépend en principe de la localisation de l'infection.

En effet, le jetage, la salive et les expectorations provoquent la dispersion dans l'atmosphère de gouttelettes contenant quelques bacilles tuberculeux responsables d'une transmission aérienne. Les aérosols constituent la plus importante source de contagion ; la localisation de l'infection étant pulmonaire dans la majorité des cas de Tb chez les bovins et petits ruminants (Francis J., 1958 & 1972 ; McIlroy S.G., Neill S.D. et McCracken R.M., 1986 ; Neill S.D. *et al.*, 1988 & 1989 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Neill S.D., Bryson D.G. et Pollock J.M., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Palmer M.V., Waters W.R. et Whipple D.L., 2002 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Gannon B.W., Hayes C.M. et Roe J.M., 2007 ; Van Rhijn I. *et al.*, 2008 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008). Les aérosols ont donc un rôle épidémiologique très important.

En outre, les fèces et les urines sont des sources de contagion dans le cas de tuberculose digestive et rénale respectivement (Morris R.S., Pfeiffer D.U. et Jackson R., 1994 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

Parmi les sécrétions à l'origine de contamination, on retrouve le lait lors d'infection mammaire (Morris R.S., Pfeiffer D.U. et Jackson R., 1994 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008). Cependant, une excrétion de bacilles tuberculeux dans le lait est possible même en l'absence de lésion macroscopique (sans mammite tuberculeuse). Bien que la quantité bacillaire soit irrégulière et plus faible que dans le cas d'une mammite tuberculeuse, elle joue un rôle significatif dans la transmission de l'infection aux veaux et à l'homme.

En outre, les sécrétions génitales peuvent également constituer des éléments de contagion en cas d'infection génitale (virulence du sperme lors d'infection du testicule ou des sécrétions utérines lors de métrites contagieuses) (Francis J., 1958 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008).

Par ailleurs, la contamination peut se produire directement à partir des tissus lésés, en particulier les ganglions et organes. La contagiosité du sang est rare et transitoire (lors d'épisodes aigus et surtout à la phase terminale de la maladie). Les muscles (viande) ne sont considérés comme à risque dès lors que les lésions sont généralisées ou une lésion ganglionnaire est à proximité ou bien si l'animal est en phase de bacillémie. Ceci conduit à des saisies partielles ou totales des carcasses à l'abattoir dans les règles européennes d'inspection. Le risque est donc négligeable tout au moins en Europe (Food Safety Authority of Ireland, 2008).

Il faut enfin souligner que la dangerosité de la contagion dépend aussi de la nature des lésions. En effet, les formes dites ouvertes (tuberculose du poumon, de l'intestin, de l'utérus, de la mamelle) sont plus dangereuses. Néanmoins, il est possible qu'un animal tuberculeux puisse excréter des quantités faibles de bacilles mais en quantité suffisante pour assurer la contagion, en dehors de toute localisation d'une forme ouverte.

➤ les sources secondaires de contamination sont présentes dans le milieu extérieur.

Il s'agit le plus souvent d'éléments en relation avec l'alimentation. En effet, le front d'ensilage, le bol de complément minéral vitaminé, la palette d'un abreuvoir automatique, la pierre à sel sont autant d'éléments jouant un rôle très important dans la diffusion de la maladie dans un élevage bovin. Il en est de même pour les parois (murs de locaux, bétailières), le fumier, les pâturages (Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

Cependant, le rôle du milieu extérieur dans la contagion dépend de la durée de survie des mycobactéries : bien qu'il s'agisse de bactéries non sporulées, elles peuvent survivre des mois (Duffield B.J. et Young D.A., 1985 ; O'Reilly L.M. et Daborn C.J., 1995 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

En effet, *M. bovis* peut survivre six mois dans la terre, jusqu'à quatre cent jours approximativement dans l'eau courante, de sept à vingt huit jours dans les pâturages selon la température (effet négatif pour des températures élevées). De même, les bouses de bovins contaminés peuvent rester infectieuses jusqu'à six mois l'été mais seulement deux mois

l'hiver, selon la température extérieure et la concentration en pathogènes des fèces (Phillips C.J.C, 2003).

II.5.1.2. Les modalités de contagion

La Tb est transmise selon différents modes de contagion et par diverses voies de pénétration.

II.5.1.2.1. Modes de transmission

La *transmission verticale* est la transmission de la mère tuberculeuse au fœtus (ou congénitale). Elle n'a jamais été réellement prouvée bien qu'on pense qu'elle soit en cause lors de découverte de cas graves de tuberculose hépatique chez de très jeunes veaux (Thorel M.F., 2003). Une transmission pseudo-verticale, par contact étroit entre la mère infectée et le jeune sain, ainsi que via l'ingestion de colostrum et/ou de lait maternel, expliquerait la contamination des jeunes animaux (Phillips C.J.C., 2003).

La *transmission horizontale* peut être *directe* ou *indirecte*.

La *transmission directe* s'opère par des contacts étroits et prolongés entre un individu sain et un individu infecté, par exemple, lors de confinement d'animaux (Costello E. *et al.*, 1998). En effet, lors de la cohabitation à l'étable, le contact muflé à muflé joue un rôle crucial dans la transmission de la maladie. Dans le cas d'une stabulation entravée, ce sont les vaches voisines qui sont infectées alors qu'en stabulation libre, les contacts sont très nombreux et le risque est donc plus élevé.

Par ailleurs, les comportements des bovins au pâturage, comme le phénomène de reconnaissance des bovins par des contacts muflé à muflé, peuvent accroître le risque de diffusion de l'infection.

La *transmission indirecte* s'effectue par l'intermédiaire du milieu extérieur contaminé (locaux, pâturages, fèces, eaux, aliments, lait).

II.5.1.2.2. Voies de pénétration

La voie d'entrée de *M. bovis* peut être déduite du type de lésions observées sur l'animal *post mortem* (à l'abattoir). En effet, des animaux portant seulement des lésions sur la cavité thoracique sont supposés avoir été infectés par inhalation d'aérosols tandis ceux avec des lésions au niveau des ganglions mésentériques laissent penser qu'ils auraient été infectés par ingestion. Or la majorité des lésions est détectée au niveau du tractus respiratoire et aux ganglions associés (Francis J., 1958 & 1972 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Neill S.D.,

1988 & 1989 ; Neill S.D., Bryson D.G. et Pollock J.M., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008).

La *voie respiratoire* est donc considérée comme la voie de pénétration la plus fréquente et redoutable chez les bovins et l'Homme (Francis J., 1958 & 1972 ; Neill S.D. *et al.*, 1994b ; O'Reilly L.M. et Dabornb C.J., 1995 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Palmer M.V. et Waters W.R., 2006b ; Van Rhijn I. *et al.*, 2008 ; Bénet J.J. *et al.*, 2008). L'introduction du bacille se fait par inhalation de microparticules (aérosols de 3 à 7µm comportant les bacilles) qui se déposent dans les alvéoles pulmonaires où les défenses immunitaires sont les plus faibles et par conséquent où les bacilles vont se multiplier (Pollock J.M. et Neill D., 2002 ; Bénet J.J., 2008).

La *voie alimentaire (ou digestive)* est considérée comme secondaire, avec des formes de lésions mésentériques retrouvées en nombre faible dans les cas bovins (Neill S.D. *et al.*, 1994b ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Neill S.D., Bryson D.G. et Pollock J.M., 2001 ; Pollock J.M. et Neill S.D., 2002 ; Biet F. *et al.*, 2005 ; Thoen C., LoBue P. et de Kantor I., 2006). La contamination s'effectue par ingestion d'aliments, comme le lait, l'herbe, contaminés par des doses bacillaires massives.

Enfin, la littérature concernée présente d'autres voies de pénétration telles que les *voies vénérienne* (notamment par les inséminations artificielles ou le transfert d'embryon (Roumy B., 1966 ; OIE, 2010cd)), *cutanée* (par piqûre ou souillure de plaies) (Francis J., 1958) et *conjonctivale* (Liesegang T.J. et Cameron J.D., 1980).

II.5.2. Mécanisme de diffusion de la Tb dans un élevage

II.5.2.1. Facteurs causaux de survenue de la Tb dans un élevage

De manière générale, la contamination d'un troupeau résulte de l'un et/ou l'autre des trois mécanismes suivants (Toma B. *et al.*, 2001 ; Bénet J.J., 2008), représentés par la figure I.1.3 :

- la contamination par **introduction** d'un animal,
- la contamination de **voisinage**,
- la **résurgence**.

L'importance respective de chacun des facteurs causaux dépend des conditions épidémiologiques locales (Bénet J.J., 2008).

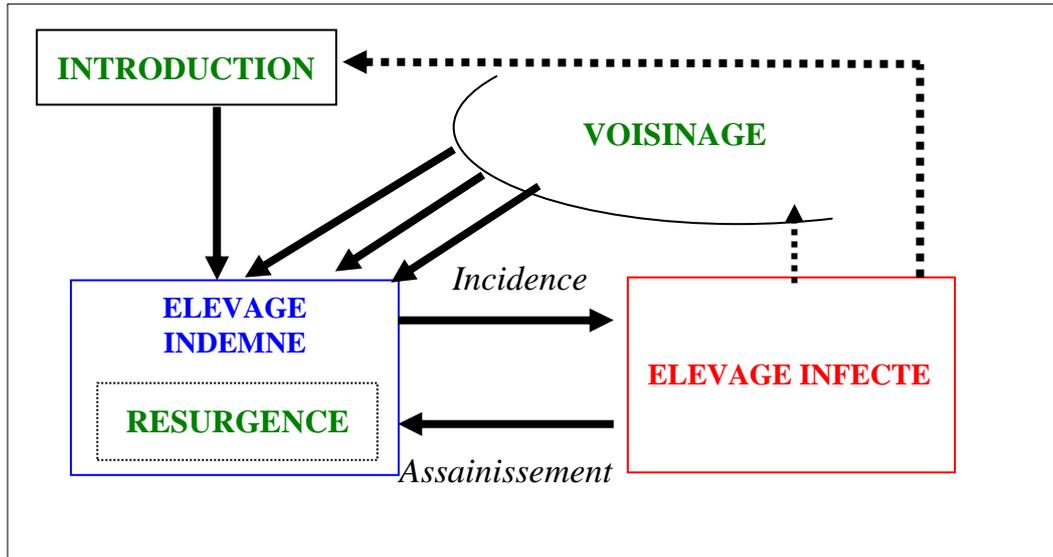


Figure I.1.3. Modèle explicatif des mécanismes de survenue de la Tb dans un élevage indemne (Bénet J.J., 2008).

II.5.2.1.1. L'introduction d'un animal

L'introduction dans le cheptel d'un animal infecté peut se produire lors d'un achat mais aussi d'un prêt ou d'une prise en pension (Griffin J.M. *et al.*, 1996 ; Menzies F.D. et Neill S.D., 2000 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Bénet J.J. 2008 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009). Dans ce cas l'animal infecté introduit peut avoir été contaminé dans son cheptel d'origine ou bien lors de son transfert (mouvement décrit par Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009) et en particulier si le trajet n'est pas direct. Par exemple, l'animal peut avoir été stocké dans un centre de rassemblement et, ainsi, avoir été contaminé par d'autres animaux infectés d'un autre cheptel.

En outre, il faut également souligner le risque de contamination par réintroduction d'un animal. En effet, on peut donner l'exemple suivant : lorsqu'un animal d'un cheptel indemne quitte l'exploitation le matin en raison d'un concours agricole ou d'une mise en pension ou de transhumance [rassemblement avec d'autres animaux (qui peuvent être infectés) provenant d'autres cheptels] et retourne dans l'exploitation le soir, il peut avoir été infecté et peut alors contaminer le cheptel ensuite.

Le risque de contamination par introduction est à la fois proportionnel à la prévalence de la maladie dans la zone ou le pays concerné et inversement proportionnel à l'intensité des mesures de prévention appliquées pour contrôler tous les flux entrants (Toma B. *et al.*, 2001).

II.5.2.1.2. Le voisinage

Le voisinage, c'est-à-dire la proximité et le « bon voisinage », constitue également un mécanisme majeur de la survenue de Tb dans un élevage indemne.

➤ La proximité :

En effet, la proximité avec un cheptel bovin voisin infecté constitue un facteur de risque important. La contamination se produit alors par contacts directs entre animaux (pâtures mitoyennes ou communes) ou indirects (diffusion par l'air ou par l'eau (ruisseau « commun » traversant ou séparant deux exploitations)) (Denny G.O. et Wilesmith J.W., 1999 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Phillips C.J.C. *et al.*, 2003 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

De même, les animaux sauvages et les animaux domestiques autres que les bovidés infectés peuvent également être à l'origine de la contamination (par contacts directs ou indirects) d'un élevage indemne.

En effet, il existe un risque de transmission du bacille tuberculeux à un élevage indemne par contact avec des animaux domestiques infectés, autres que les bovidés, provenant de la même exploitation ou d'une exploitation voisine. Dans les pays développés, la surveillance doit s'orienter sur les chiens et chats, les élevages caprins, de cervidés (Nouvelle Zélande (Lugton I.W. *et al.*, 1997 ; Griffin J.F.T. et Mackintosh C.G., 2000), équins (en Camargue par exemple), alors que dans les pays en développement, elle devrait porter sur toutes les espèces domestiques (mammifères) (Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

En outre, les populations sauvages sont considérées comme des réservoirs non négligeables de Tb dans le monde (Morris R.S., Pfeiffer D.U. et Jackson R., 1994 ; Artois M. *et al.*, 2004 ; Haddad M., Masselot M. et Durand B., 2004a ; Corner L.A.L., 2006 ; Hénault S., Karoui C. et Boschioli M.L., 2006 ; Site Web [5]).

En effet, bien que l'infection ait été contrôlée dans la plupart des pays développés, l'élimination complète est compliquée par l'infection persistante chez les animaux sauvages tels que :

- le blaireau (*Meles meles*) au Royaume-Uni et en République d'Irlande (Savey M., 2004 ; Scantlebury M. *et al.*, 2004),

- le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) aux Etats-Unis, dans l'Etat du Michigan (Palmer M.V, Waters W.R. et Whipple D.L., 2004),

- le possum (*Trichosurus vulpecula*) ou phalanger renard en Nouvelle-Zélande (Wedlock D.N. *et al.*, 2002),
- le cerf (*Cervus elaphus*), le daim (*Dama dama*) et le sanglier (*Sus scrofa*) en Espagne (Aranaz A. *et al.*, 2004),
- le sanglier en Italie (Serraino A. *et al.*, 1999).

Concernant la France, le premier foyer sauvage de tuberculose à *M. bovis* a été découvert en 2001 chez les ongulés sauvages, en forêt de Brotonne, en Seine-Maritime (Hars J., 2002 ; Hars J. *et al.*, 2004 ; Zanella G., 2007 ; Zanella G. *et al.*, 2008). Ensuite, d'autres foyers ont été découverts en Corse, en Côte d'Or et dans les Pyrénées Atlantiques. Néanmoins, face à cette émergence de la tuberculose dans la faune sauvage, la prévalence nationale dans les cheptels bovins est faible (Hars J. *et al.*, 2006).

Le risque de contamination de voisinage dépend exclusivement de l'état sanitaire de la faune sauvage environnante ou des élevages voisins de l'élevage considéré (Toma B. *et al.*, 2001).

➤ Le « bon voisinage »

Il faut également souligner le risque lié au « bon voisinage » dans lequel l'Homme joue un rôle actif : prêt, échange de services, de matériels et d'animaux, fourniture d'aliments, visites (Toma B. *et al.*, 2001 ; Bénét J.J., 2008).

II.5.2.1.3. La résurgence

La résurgence d'une infection ancienne, c'est-à-dire la réapparition de la Tb dans un élevage anciennement atteint puis assaini sans nouvelle introduction de *M. bovis*, constitue un facteur de risque important pour ce dernier (Griffin J.M. *et al.*, 1996). Ainsi, après un précédent foyer de tuberculose, la récurrence est liée à la persistance à bas bruit du bacille sur des animaux contemporains de l'infection (sans révélation allergique ou clinique car infection latente) ou la présence de sources secondaires contaminées malgré la désinfection (fumier, ensilage, pâture) voire à un réservoir humain (Humblot M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

La résurgence de la maladie est le signe d'un manque d'efficacité des procédés d'assainissement.

II.5.2.2. Facteurs de risque en élevage

Le type, la taille et la conduite des élevages constituent des facteurs de risque interagissant sur les trois mécanismes (introduction, voisinage, résurgence) de survenue de l'infection dans un élevage indemne.

➤ Type d'élevage

Les niveaux de risque diffèrent selon le type d'élevage. Des études montrent que les cheptels laitiers sont plus susceptibles que les cheptels allaitants car le renouvellement des animaux, et par conséquent le risque d'introduction, est plus important qu'en élevage allaitant. Néanmoins, dans les élevages allaitants, il existe un risque important lié à l'introduction de taureau pour la reproduction alors qu'en élevage laitier, l'insémination artificielle est plus souvent utilisée.

De plus, comme les animaux des élevages allaitants ont une plus grande durée de vie dans l'exploitation (jusqu'à 12 ans alors qu'une vache laitière est réformée à 5-6 ans), il existe donc un risque lié à la résurgence d'une infection latente (Barlow N.D., 1997 cité par Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009). De plus, dans ces élevages, le risque lié au voisinage est important (contacts plus nombreux en prairie).

➤ Taille du cheptel

Plus la taille d'un cheptel est grande, plus le risque d'interaction avec un animal infecté (réservoir) du cheptel est élevé, quels que soient les pays (développés ou en développement) (Griffin J.M. *et al.*, 1996 ; Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009 ; Brooks-Pollock E. et Keeling M., 2009).

De plus, l'augmentation de la taille de l'élevage requiert souvent un plus grand nombre de parcelles et par conséquent, ceci augmente la possibilité de contamination par le voisinage.

De même, le risque de contamination par introduction est accru par la grande taille de l'élevage car les flux entrants sont plus nombreux. Ceci est accentué dans les élevages laitiers (nombreux renouvellements).

Enfin, dans les cheptels de grande taille, les interventions humaines (vétérinaires, éleveurs) sont de fait réduites ce qui peut favoriser le risque de non détection d'un animal infecté et donc la persistance à bas bruit de l'infection.

La combinaison de ces facteurs de risque liés à la taille du cheptel montre que l'effet de la taille du cheptel est une situation critique à ne pas négliger.

➤ La conduite des élevages

Le confinement, la stabulation prolongée, la non-aération et l'ensoleillement des locaux (Goodchild A.V. et Clifton-Hadley R.S., 2001), les mauvaises conditions d'hygiène et d'alimentation (conditions de stockage de la nourriture) sont tous des facteurs favorisant l'apparition et la propagation de l'infection.

Par ailleurs, le fumier répandu dans les pâtures peut constituer un risque d'infection par voie orale en cas de doses élevées (Morris R.S., Pfeiffer D.U. et Jackson R., 1994). Ce risque est d'autant plus important si l'activité sur l'exploitation est limitée à l'élevage d'animaux (élevage exclusif) car l'exploitant ne disposant pas de champs, réalise l'épandage sur les prairies (où se trouvent les animaux).

De même, une fois que les fèces contaminées sont désagrégées dans l'herbe des prairies, les mycobactéries peuvent survivre très longtemps dans cet environnement et ainsi représenter une source d'infection. Néanmoins, l'excrétion de bacilles dans les fèces est peu fréquente et irrégulière (Neill S.D. *et al.*, 1988 ; Humblet M.F., Boschioli M.L. et Saegerman C., 2009).

II.5.3. Enquêtes épidémiologiques

Une enquête épidémiologique effectuée à l'échelle de l'élevage est destinée à élucider l'origine sa contamination et les modalités d'évolution dans cet élevage et les risques de diffusion (Bénet J.J., 2008).

Elle est basée sur trois études conjointes, conduites avec la plus extrême rigueur pour mettre en évidence tous les élevages qui ont pu être en relation avec le cheptel infecté (réalisées sur le cheptel infecté).

En effet, l'analyse de l'état sanitaire des élevages voisins de l'élevage infecté (pâtures communes ou contiguës, matériel en commun) ainsi que de la faune sauvage environnante permet de déterminer s'il existe un risque de contamination par le voisinage. De plus, l'analyse des flux entrants, antérieurs à la déclaration de l'infection, permet de rechercher l'existence d'une contamination par introduction d'animaux infectés (achetés ou empruntés) ou, d'aliments ou matériels contaminés. Enfin, la recherche d'une réapparition de la maladie par résurgence est réalisée à partir de l'analyse des données concernant l'état sanitaire du cheptel (et même de l'exploitation entière) avant l'infection.

En France, ces enquêtes s'appuient sur les données épidémiologiques fournies par le typage moléculaire des différentes souches isolées de *M. bovis*. En effet, l'identification de plusieurs souches de *M. bovis* dans une même zone ne permet pas d'établir de relation entre elles. Néanmoins, l'étude des marqueurs moléculaires de ces souches apportent des informations essentielles permettant d'établir ou d'exclure des relations. L'épidémiologie moléculaire contribue donc largement à la description et à l'analyse des phénomènes épidémiologiques. Par exemple, lors de la réapparition de la maladie au sein d'un élevage qui semblait assaini, l'observation de types différents au cours des deux épisodes de Tb plaide en faveur d'une réinfection. A l'inverse, l'observation de type identique est un argument en faveur d'une résurgence (Haddad N. *et al.*, 2004a).

Ainsi, l'élaboration d'une banque de données indiquant le lieu et la nature des géotypes retrouvés, associée aux données épidémiologiques fournies par les investigations de terrain, constitue donc un outil indispensable pour permettre de tracer l'origine de l'infection de cheptels, de confirmer ou exclure un lien épidémiologique entre des élevages infectés, de constater l'existence d'une co-infection (par deux isolats différents) dans un même élevage et même de suspecter l'intervention de vecteurs sauvages (Haddad N. *et al.*, 2001 et 2004a ; Durand B. *et al.*, 2004). De plus, la combinaison du spoligotypage avec d'autres techniques moléculaires (typage des VNTRs, cf. Annexe V) permet d'affiner la différenciation des isolats et ainsi de disposer d'un moyen très performant d'investigation épidémiologique (Durand B. *et al.*, 2004 ; Allix C. *et al.*, 2006).

Cependant, il est souvent difficile d'établir l'origine de la contamination d'un élevage. De même, lorsque l'on connaît son origine, ce n'est malheureusement pas toujours avec certitude.