



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I
2000

PhN 2000 /
Double /19

FACULTE DE PHARMACIE

LES INFECTIONS PAR LES HERPES VIRUS 2, 3 ET 4
CHEZ LES BOVINS

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 05 MAI 2000

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Madame Sophie DURAND - CHIARUZZI

née le 18 Mai 1974 à JARNY (Meurthe et Moselle)

MEMBRES DU JURY

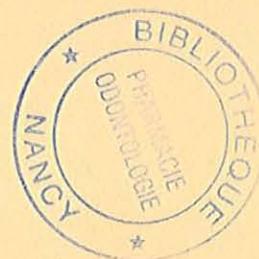
Président :

M. L. SCHWARTZBROD, Professeur

Juges :

M. J-M. BARADEL , Docteur ès-Sciences Pharmaceutiques

M. T. VILLARD , Docteur vétérinaire



FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Chantal FINANCE

Vice Doyen : Anne ROVEL

DS 21361



PROFESSEURS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
Mlle BESSON Suzanne
Mlle GIRARD Thérèse
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

BU PHARM. ODONTOL.



D 104 050658 8

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M. BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M. CATAU Gérard	Pharmacodynamie
M. CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M. CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M. COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M. COULON Joël	Biochimie
M. DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M. DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M. FERRARI Luc	Biochimie
Mle FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M. GANTZER Christophe	Virologie
M. GHERMANI Nour-Eddine	Biophysique - Biomathématiques
M. GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M. HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M. JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M. LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M. MENU Patrick	Physiologie
M. MIGNOT Bernard	Physique
M. MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M. NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme PAULUS Francine	Informatique
Mme PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme PICHON Virginie	Biophysique
Mme POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M. VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Botanique
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme PAVIS Annie	Parasitologie
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève	Pratiques officinales
----------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe	Anglais
-----------------------	---------

A notre président de thèse,
Monsieur le Professeur SCHWARTZBROD
Professeur d'Immunologie et de Virologie

*Qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.
Que ce travail soit la preuve de notre plus grande reconnaissance
Pour l'enseignement qu'il nous a apporté tout au long de nos études*

A Monsieur BARADEL,
Directeur du Laboratoire vétérinaire
et alimentaire de Meurthe et Moselle

*Qui, à tout moment, a répondu à nos questions et
nous a aidé dans l'élaboration de ce travail.
Que cet exercice soit la preuve de notre reconnaissance.*

A Monsieur VILLARD
Vétérinaire

Qui nous a fait l'honneur de participer à cette thèse.

A mes parents,

*Qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études.
Que cette thèse soit le témoignage de ma plus grande
reconnaissance et de mon immense dévouement.*

A Serge,

*Avec toute ma tendresse pour le soutien sans faille
et le courage qu'il m'apporte.*

A mon frère et à toute ma famille

Avec toute mon affection.

A Bruno

Qui m'a soutenue depuis le début.

A Uka et à tous ceux qui ont contribué
à l'élaboration de cette thèse.

SERMENT D'APOTHIKAIRE



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Sommaire

Introduction	6
Première partie	7
1. Généralités	8
1.1. Structure	8
1.2. Classification	10
1.3. Biologie et propriétés des Herpès virus	11
2. La réponse immunitaire des bovins à l'égard des Herpès virus	18
2.1. La réponse immunitaire non spécifique	18
2.2. La réponse immunitaire spécifique	19
2.2.1. La réponse immunitaire de type humoral	19
2.2.2. La réponse immunitaire de type cellulaire	20
Seconde partie	22
1. Le virus herpétique de type 2 (BHV2) : La Thélite ulcérate herpétique des bovins	23
1.1. Epidémiologie	23
1.2. Etiologie	27
1.3. Physiopathologie	27
1.4. Clinique	30
1.4.1. La forme classique	30
1.4.2. La forme mammaire	32
1.4.3. La forme généralisée	32



1.5.Diagnostic	33
1.6.Traitement	35
1.7.Prophylaxie	36
2. Le virus herpétique de type 3 (BHV3) : La fièvre catarrhale maligne des bovins	37
2.1.Epidémiologie	38
2.2.Physiopathologie	38
2.3.Clinique	40
2.3.1.La forme suraigüe	40
2.3.2. La forme aigüe	40
2.3.3. La forme atténuée	44
2.4.Diagnostic	46
2.5.Traitement et prophylaxie	49
3. La dermite ulcéreuse liée au virus herpétique de type 4	50
3.1.Epidémiologie	50
3.2.Physiopathologie	51
3.2.1.L'isolement du virus	51
3.2.2.La transmission du virus	51
3.2.3.Multiplification et dissémination du virus	51
3.3.Clinique	51
3.3.1.Affections oculaires et respiratoires	52
3.3.2.Les affections génitales	52

3.3.3.Les lésions cutanées	52
3.3.4.Le coryza gangreneux	52
3.3.5.L'entérite	52
3.4.Le diagnostic	53
3.4.1 .L'isolement viral	53
3.4.2.Les techniques immunologiques	53
3.5.Traitement et prophylaxie	53
Conclusion	55
Bibliographie	58



INTRODUCTION

La plupart des élevages bovins sont sensibles à de nombreuses infections, qu'elles soient d'origine bactérienne, virale ou même parasitaire. Cette atteinte concerne sans distinction, aussi bien les populations laitières que les populations destinées à la production de viande.

Au cours des dernières années, la production de ces filières a connu une nette progression, accompagnée de l'augmentation des échanges d'animaux (commerce, concours, comices...); certes l'apparition de l'enzootie de l'Encéphalite spongiforme bovine a provoqué un ralentissement dans ces circulations animales, mais n'a nullement enrayé les échanges commerciaux entre les producteurs. De ce fait, la promiscuité entre les animaux fait courir un risque sanitaire certain.

En outre, la politique actuelle agricole voit l'expansion et le regroupement des cheptels, ce qui a pour conséquence la recrudescence des pathologies virales, notamment celles qui sont causées par les Herpès-virus au sein desquelles la Rhino-Trachéite Bovine (IBR), provoquée par l'Herpès virus bovin de type 1 (BHV1) arrive en première position.

Au cours de ce travail, nous nous limiterons à l'étude des Herpès virus bovins de types 2, 3 et 4 ; le but étant de participer à l'information sanitaire et prophylactique des éleveurs par le biais du pharmacien de campagne qui est fréquemment amené à répondre à leurs questions au comptoir.

Notre travail est subdivisé en 2 parties :

La première partie aborde la biologie des Herpès virus : nous rappelons dans un premier chapitre, leur structure, leur classification, ainsi que leur biologie et leurs propriétés.

Dans un deuxième chapitre, est étudiée la réponse immunitaire des bovins à l'égard des Herpès virus.

La deuxième partie est consacrée aux diverses pathogénies rencontrées selon le type de virus responsable. Elle s'articule en 3 chapitres : le premier s'intéresse à la Thélite ulcéreuse bovine, provoquée par le BHV 2 ; dans le second , nous étudions le BHV 3 responsable du Coryza gangreneux ; et enfin, le troisième chapitre traite du Cytomégalovirus bovin ou BHV 4.



Première partie :
LA BIOLOGIE DES HERPES VIRUS

1. Généralités

Les Herpès virus ont été retrouvés chez plusieurs espèces vivantes : insectes, reptiles, amphibiens, mais aussi oiseaux, mammifères dont l'homme.

1.1. Structure

Les Herpès virus sont des virus à ADN, bicaténaire et linéaire, qui sont constitués d'une enveloppe externe (Péplos) sous laquelle se trouve le tégument qui entoure à son tour la nucléocapside. Leur taille varie de 120 à 200 nm de diamètre. (17)

La forme apparente est presque sphérique

La capsid est de structure icosaédrique (20 faces, 12 sommets et 30 arêtes), et contient 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères).

La nucléocapsid a un diamètre total de 70 à 100 nm.

Cette même capsid entoure le double brin d'ADN génomique qui représente environ 6% de l'ensemble du virus.

Les figures 1 et 2 montrent les caractères et l'architecture de ces virus.

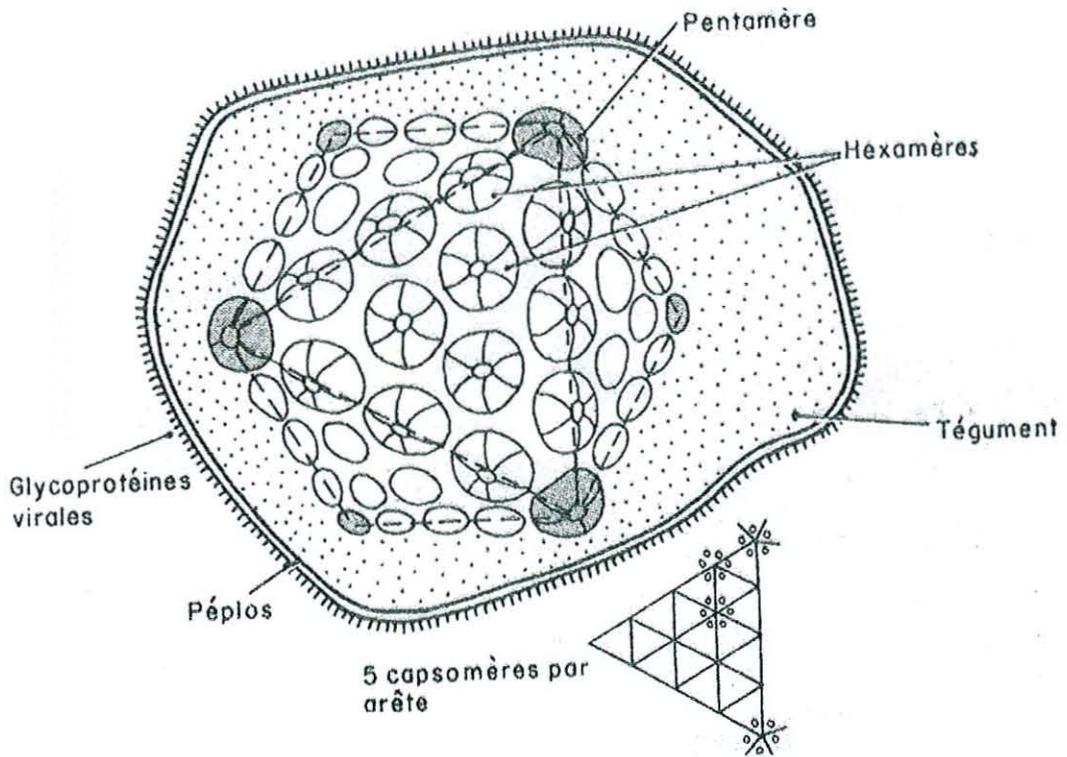


Figure 1 : Schéma d'un herpes virus (17)



Figure 2 : herpesviridae extracellulaire. (17)

L'enveloppe virale est constituée d'une double couche lipidique composée de lipoprotéines et porte des péplomères de glycoprotéines constituant des spicules mesurant environ 8,5 nm de long.

Certains virus, observés au microscope électronique, ne semblent pas présenter d'enveloppe. En fait, seules les particules virales complètes comprenant à la fois une nucléocapside et une enveloppe sont infectieuses.

Le génome des Herpès virus:

Il est composé d'une molécule d'ADN double brin linéaire qui est enroulée en tore autour d'un bâtonnet protéique, à la façon d'une bobine à l'aspect fibreux dont les fibres sont ancrées à la face interne de la nucléocapside environnante, l'ensemble constituant le nucléoïde du virus.

Cet ADN viral est constitué d'environ 140 kilobases, mais sa taille varie entre 121 et 227 kb (respectivement pour l'Herpès virus de type 2 et pour le Cytomégalovirus humain). Son coefficient de sédimentation est compris dans un intervalle qui va de 39 à 55 S et son (G+C)% est d'environ 70%.

Il connaît de vastes variations dans sa composition, dans sa taille et dans sa structure.

1.2. Classification

La classification des virus herpétiques est basée sur leur propriétés biologiques mais, en raison de leur complexité, beaucoup d'herpèsvirus ne sont pas encore répertoriés ; cependant, ils se subdivisent en 3 familles: les Alpha, Béta et Gamma virus

Les Alphaherpesvirinae :

Leur caractéristique majeure est leur absence de spécificité d'espèce.

Ce sont les herpèsvirus qui touchent communément la sphère respiratoire en y produisant des lésions cellulaires.

Ils sont également capables de traverser le placenta et de déclencher des avortements. Ils infectent plus rarement le système nerveux central et ils peuvent provoquer des lésions ulcéreuses cutanées.

Ces Alphaherpesvirus sont également dotés d'une capacité à générer

des infections latentes par persistance dans les ganglions nerveux.

Les Bétaherpesvirinae

Plus spécifiques d'espèces que les Alphaherpesvirinae, ils sont caractérisés par une croissance plus lente : le cycle de réplication est long.

Ils semblent être associés plus spécifiquement aux cellules, d'où leur dénomination de " Cytomégalovirus "

Ils sont ubiquitaires, parfois inoffensifs, mais le plus souvent, ont des conséquences sur la fertilité ou sur la période néonatale lorsqu'ils accèdent au placenta.

Le virus peut se maintenir à l'état de latence dans les sécrétions glandulaires ou dans les tissus réticulo-lymphocytaires.

Les Gammaherpesvirinae

Ce sont les virus herpétiques qui sont le plus étroitement liés aux cellules et notamment aux lymphocytes.

La propagation cellulaire se fait de cellules en cellules sans libération de virus dans le liquide extracellulaire. Ils induisent des proliférations lymphocytaires qui peuvent aboutir pour certaines d'entre elles à des développements néoplasiques lorsqu'il s'agit des lymphocytes B et T.

1.3. Biologie et propriétés des Herpèsvirus

Action des agents physiques et chimiques

Les Herpèsvirus sont inactivés par un certain nombre de facteurs physiques et de produits chimiques.

→ La température : les Herpès virus sont sensibles à la chaleur. Ils sont inactivés autour de 30-35°C. En revanche, ils tolèrent les basses températures et sont conservés à une température de - 70°C . (*Tableau 1*)

Cependant, les virus associés aux cellules (les Béta et Gammaherpèsvirus) doivent être mis en présence, à basse température, de DMSO (Diméthyl sulphoxide) et de sérum pour conserver leur intégrité et leur pouvoir infectieux à basse température(18).

→ Le pH : les Herpès virus sont stables à un pH variant de 5 à 9, mais ils sont inactivés pour un pH inférieur à 4 ou supérieur à 10 (18).

→ L'humidité : Les virus herpétiques sont d'autant plus sensibles à l'humidité relative que la température est élevée (18).

→ Les agents chimiques et enzymatiques: Les Herpès virus sont inactivés par tous les détergents ou les désinfectants utilisés aux concentrations habituelles (*tableau II*) ; de même ils sont altérés par des enzymes telles que les protéases ou la trypsine (18).

<u>Températures</u>	<u>Modification du titre infectieux</u>	<u>Durée</u>
- 70°C	Aucune	7 mois
-60°C	Titre inchangé	9 mois
-20°C	Perte de 3 log	7 mois
+4°C	Aucune	30 jours
	Perte d'1 log	40 jours
+22°C	Aucune	3 jours
	Perte d'1 log	5 jours
	Perte de 2 log	19 jours
	Inactivation complète	50 jours
+37°C	Perte de 3 log	5 jours
	Inactivation complète	10 jours
+56°C	Inactivation complète	Entre 15 et 45 min.
+65°C	Inactivation complète	4 minutes

Tableau I : Sensibilité des Herpès virus en fonction de la température et du temps (18)

<u>Inactivé par</u>	<u>Concentration</u>	<u>Temps</u>
Formol	5%	1 min
Soude caustique	0,5%	30 sec
Dérivés phénolés	1%	5 min
Sels d'ammoniums	1%	
Sublimé	0,01%	
Teinture d'iode	1%	
Lugol	10%	
Chlorure de chaux	1%	30 sec
Ether	1/1	1 min
Acétone	50%	Moins d'1 minute
<u>Résiste à</u>		<u>pendant</u>
Formol	1%	5 min
Carbonate de soude	1%	30 sec
Permanganate de K	1%	

Tableau II : Sensibilité des Herpes virus aux différents désinfectants (18)

La latence virale

Le phénomène de latence est une des propriétés capitales des Herpès virus. L'état latent consiste dans la présence de l'information génétique virale dans certaines cellules, sans multiplication virale.

Ce phénomène a lieu après un premier contact de l'organisme avec le virus. A la suite de cette stimulation antigénique, aucun anticorps n'est immédiatement mis en évidence au sein du sérum.

Ce n'est qu'après une période plus ou moins longue que se met en place la réaction immunitaire ; délai qui permet à la fois aux macrophages et aux cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques) de capter l'antigène et de le dégrader. L'antigène est ensuite présenté aux lymphocytes B qui se transforment alors en plasmocytes pour synthétiser des anticorps.

Par ailleurs, le virus peut se transmettre de cellules en cellules sans passage extracellulaire, il se trouve ainsi à l'abri de l'action des anticorps spécifiques. Cela peut expliquer la réactivation virale chez des animaux auparavant immunisés.

Le mécanisme de latence est relativement bien connu pour le BHV 1 et pour les Herpès virus humains.

Les Alphavirus tendent à devenir latents au niveau des ganglions crâniens et sacrés.

Les Béta et les Gammavirus deviennent latents dans les lymphocytes et/ou les macrophages.

En ce qui concerne les Bétavirus, en particulier les Cytomégalovirus, ils établissent des infections latentes dans les glandes salivaires, au niveau des Lymphocytes et/ou des Monocytes. Les virus sont alors éliminés de façon permanente ou intermittente au niveau de l'oropharynx, d'où ils ont la possibilité d'être excrétés par la salive.

La transmission et la réplication virales

Les Herpès virus sont des virus fragiles qui survivent difficilement en dehors du corps de l'animal. (18)

La transmission exige donc des contacts intimes, notamment au niveau des zones épithéliales humides comme les muqueuses. La transmission virale se fait donc particulièrement lors de l'accouplement, du léchage, suite à une promiscuité trop étroite entre les animaux.

La synthèse d'un ADN viral de poids moléculaire si élevé est nécessairement une opération complexe et originale, indépendante de la synthèse de l'ADN cellulaire.

Les Alpha virus connaissent une réplication rapide qui est en fait la plus étudiée et la mieux connue. Pour les Béta et les Gamma virus, la réplication se fait selon le même modèle mais de façon plus lente.

La réplication s'effectue en plusieurs temps:

1°) L'adsorption du virus sur les récepteurs cellulaires de la cellule hôte est assurée par l'intermédiaire des péplomères (glycoprotéines) d'enveloppe.

2°) La pénétration peut être ensuite réalisée selon deux voies.

- soit il y a fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.
- soit la pénétration du virus s'effectue par pinocytose c'est-à-dire que la cellule hôte s'invagine pour permettre l'entrée de la particule virale.

Le virus se retrouve alors à l'intérieur d'une vacuole phagocytaire intracytoplasmique renfermant une enzyme particulière : le lysosyme, qui va permettre la dégradation enzymatique de la capsid.

3°) Les phases d'éclipse et de synthèse (figure 3)

Tout d'abord, l'ADN viral libéré, peut migrer vers le noyau cellulaire.

A lieu ensuite la biosynthèse des protéines virales précoces et la réplication de l'ADN : c'est la « phase précoce ». Au sein du cytoplasme, l'ARNm transcrit à partir de l'ADN viral, par l'intermédiaire de l'ARN polymérase cellulaire est alors traduit pour commander la synthèse d'enzymes de réplication de l'ADN viral.

Ces enzymes permettent la réplication intranucléaire de l'ADN, par dédoublement de la chaîne matrice, donnant ainsi naissance à 50% de chaînes dites « négatives ».

C'est seulement à ce moment que se produit la phase dite « Tardive » avec la synthèse de protéines virales tardives : l'ARNm est alors transcrit à partir de gènes « tardifs » du cytoplasme cellulaire, il commandera alors la synthèse des glycoprotéines de structure de la capsid et de l'enveloppe.

4°) La maturation implique l'encapsidation de l'ADN et l'association de ces capsides à la face interne de la membrane nucléaire.

5°) L'acquisition de l'enveloppe a lieu par bourgeonnement entre les 2 feuilletts de la membrane nucléaire.

6°) Enfin, les virus matures s'accumulent à l'intérieur de vacuoles dans le cytoplasme.

7°) Ces virus peuvent être lentement libérés soit par fusion de la membrane vacuolaire suivie d'un processus d'exocytose, soit par un procédé de cytolysse.

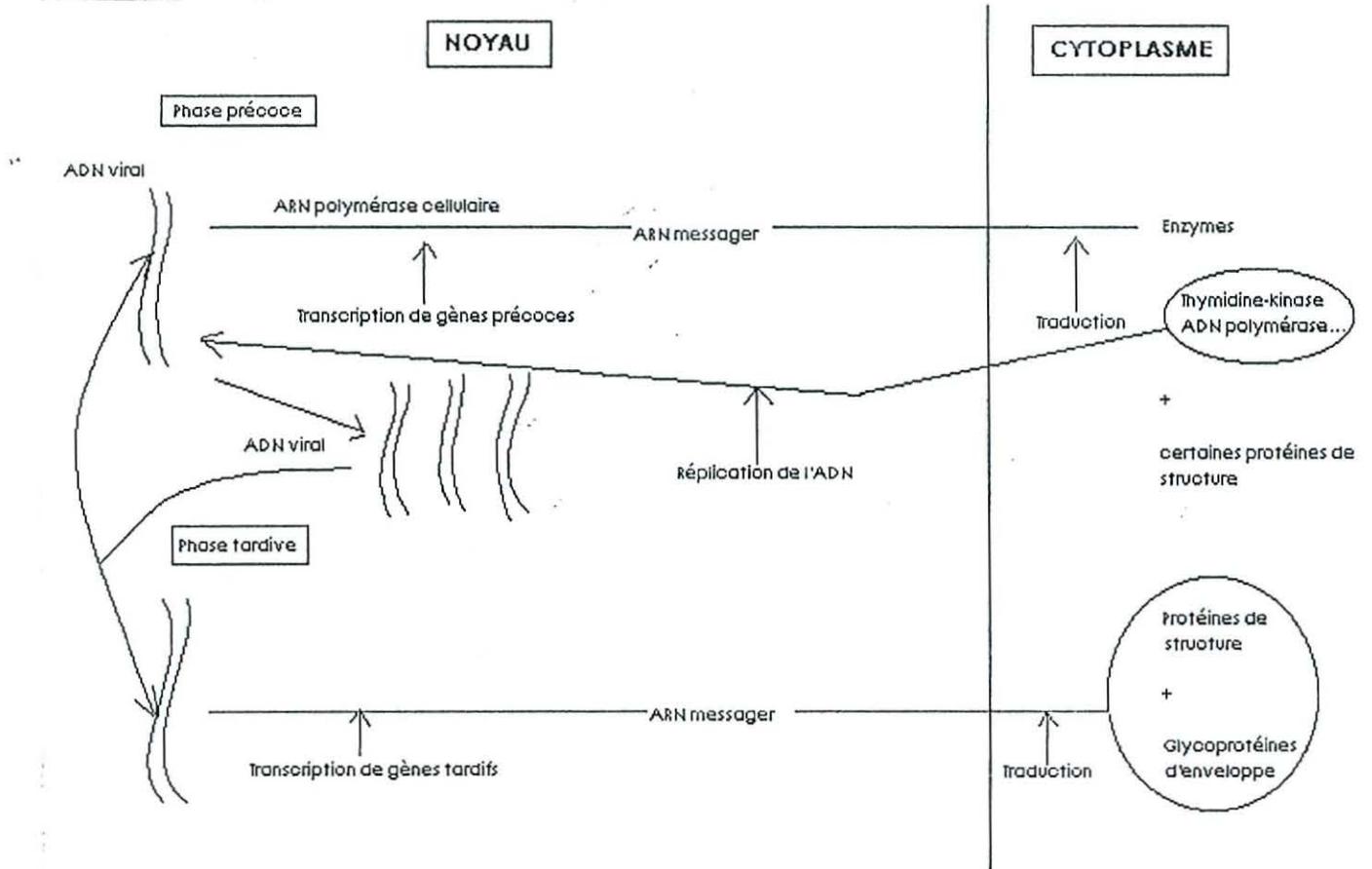


Figure 3 : Les phases d'éclipse et de synthèse

Immunité et pathogénicité

Beaucoup d'Herpès virus sont responsables de lésions localisées, particulièrement au niveau des muqueuses respiratoires et génitales, ainsi qu'au niveau de la peau. (17)

Ces lésions sont représentées par la succession de vésicules, de pustules ou d'ulcères superficiels qui sont recouverts d'une pseudo-membrane et qui guérissent au bout de 10 à 14 jours, la plupart du temps sans laisser de cicatrices.

Grossièrement, les infections provoquées par les Alphaherpèsvirus et qui sont caractérisées par des « foci » de nécrose localisés dans presque tous les organes et les tissus, sont rencontrées le plus couramment chez de jeunes animaux qui ne sont pas protégés par les anticorps maternels.

Les Bétaherpèsvirus sont le plus souvent responsables de troubles respiratoires, alors que les Gammaherpèsvirus sont eux, responsables plus fréquemment de tumeurs.

Les infections persistantes avec des rechutes périodiques ou continues apparaissent chez tous les animaux touchés par les Herpès virus. Dans les infections causées par les Alphaherpèsvirus, des copies d'ADN viral ont été retrouvées dans l'ADN chromosomique des cellules de l'hôte.

La réactivation est périodique et peut être favorisée par des stress rencontrés au cours des transports, par l'apparition de maladies intercurrentes, par les conditions climatiques défavorables ou par des conditions d'élevage inadaptées (entassement des animaux).

2. La réponse immunitaire à l'égard des Herpèsvirus

Au cours des infections par les Herpès virus, 2 types de réponses immunitaires sont exprimées :

- une réponse immunitaire non spécifique(27)
- une réponse immunitaire spécifique(27)

2.1. La réponse immunitaire non spécifique

Après toute infection, l'organisme réagit tout d'abord en faisant appel au mécanisme humoral non spécifique. On qualifie de défense non spécifique ou naturelle, celle dont l'efficacité n'est ni induite par l'agent infectieux, ni spécifiquement orientée vers lui seul. Ces mécanismes sont variés et précocement efficaces après l'introduction de l'agent infectieux. Peuvent être inclus au sein de cette réaction, par exemple, les revêtements cutanéomuqueux qui s'opposent à la pénétration des agents étrangers.

En fait, les moyens de défense interne de l'organisme pour éliminer des agents infectieux qui y ont pénétré sont complexes, il s'agit surtout d'une défense de nature cellulaire (phagocytes), mais aussi humorale (anticorps naturels, complément, interférons, etc.)et même métabolique (fièvre).

Le phénomène de phagocytose est au centre de cette défense cellulaire et les polynucléaires neutrophiles ainsi que les monocytes (macrophages) ont ce pouvoir d'ingérer des particules étrangères afin de les éliminer.

Par ailleurs, ces mêmes cellules possèdent aussi une activité cytotoxique spontanée contre des cellules tumorales en culture. Toutefois, cet effet peut être inégalement réparti entre ces cellules selon les espèces : chez les bovins, l'activité cytotoxique est principalement portée par les polynucléaires neutrophiles. L'effet de ces cellules est, selon le cas, soit cytotoxique, soit simplement cytostatique. Il peut être fortement accru par certains facteurs libérés par des lymphocytes T activés (lymphokines).

Après stimulation, ces cellules libèrent en effet des cytokines létales non seulement pour des cellules tumorales, mais aussi pour des cellules infectées par des virus.

Les interférons (IFN) semblent tenir un rôle déterminant pour lutter contre la propagation virale : particulièrement l'interféron de type 1.

Ces interférons de type 1 ou alpha sont induits par tous les virus à ARN ou à ADN (1) et donc par les Herpès virus. Leur capacité antivirale s'explique par la présence de récepteurs spécifiques au niveau des membranes des cellules qui reçoivent l'IFN. Cette reconnaissance provoque l'émission d'un signal qui génère l'induction de protéines antivirales. In vivo, ces interférons sont produits à un stade précoce de l'infection virale : le taux sanguin en est décelable dès la 18^{ème} heure après l'infection et passe par un pic entre le 2^{ème} et le 6^{ème} jour alors que les anticorps n'apparaissent qu'ultérieurement. En même temps que le taux sanguin des interférons augmente, la virémie décroît. La production d'interférons apparaît donc comme un moyen de défense antivirale précoce et non spécifique mais reste toutefois une protection passagère. (1).

Enfin, certaines cellules interviennent au sein de la réponse immunitaire non spécifique comme par exemple : les cellules « natural killer » (NK). L'origine de ces cellules pourrait être intermédiaire entre les lignées lymphoïdes T et myéloïdes monocytaires.

Ces acteurs sont responsables d'une cytotoxicité spontanée à l'égard des cellules porteuses de particules virales, et leur activité semble être accrue en présence des interférons.

2.2. la réponse immunitaire spécifique

Les réponses immunitaires de type cellulaire et humorale sont naturellement générées au cours des infections par les Herpès virus.

→ La réponse immunitaire de type humoral fait intervenir tout un ensemble de cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et les lymphocytes.

Les plus importantes CPA sont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans. Les lymphocytes B peuvent aussi présenter les antigènes aux cellules T ainsi que, peut être, toutes les cellules portant à leur surface des antigènes de classe 2 du système majeur d'histocompatibilité (CMH).

La présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4 par ces CPA se déroule en 3 étapes :

- Une phase d'internalisation de l'antigène par la CPA.
- Une phase de dégradation partielle de l'antigène.
- Une phase de présentation simultanée de l'épitope antigénique et d'une molécule du CMH de classe 2 aux lymphocytes T CD4 avec, en même temps, la transmission d'un second signal sous forme

d'interleukine 1, fabriquée par la même cellule.

Les lymphocytes B ainsi activés, se transforment en lymphoblastes B puis en plasmocytes qui, après un changement morphologique synthétisent de grandes quantités de molécules d'anticorps ; tout d'abord des immunoglobulines de type IgM puis d'IgG.

Lors d'un premier contact avec l'antigène, la réaction immunitaire primaire débute par

- une phase de latence de plusieurs jours pendant laquelle aucun anticorps n'apparaît.
- une phase de croissance où la concentration sérique des anticorps spécifiques augmente de façon logarithmique ;
- une phase dite de plateau où les anticorps sériques restent en quantité quasiment constante
- une phase de décroissance où la concentration sérique en anticorps décroît plus ou moins rapidement selon leur propre catabolisme.

Lors d'un second contact,

- la période de latence est plus courte
- la période de croissance et la phase de plateau sont plus longues
- les anticorps produits sont d'isotype Ig G
- un titre maximum en anticorps de classe IgG, nettement plus élevé
- une affinité des anticorps plus élevée vis-à-vis de l'antigène

Parmi les divers anticorps produits, les neutralisants sont orientés vers les glycoprotéines d'enveloppe et atteignent un titre sérique maximal 14 jours après le début de l'infection.

L'efficacité de l'immunité humorale permet de neutraliser les particules virales lorsque celles-ci sont dans le compartiment extracellulaire. En revanche, le virus peut se propager de cellules en cellules à la faveur des ponts intercellulaires, mais les IgG participent à la destruction des cellules infectées, et peuvent ainsi freiner la multiplication virale.

→ La réponse immunitaire de type cellulaire

Sous ce terme général sont regroupées les réactions immunitaire exercées par l'action locale, au site même de la réaction, de cellules mononucléées quelle qu'en soit l'origine. C'est ainsi que relève de ce mécanisme, l'immunité antivirale.

Cette réaction à médiation cellulaire est caractérisée par la

présence des Lymphocytes T.

Mises en présence de l'antigène contre lequel elles sont sensibilisées, les cellules T sont activées et produisent des médiateurs non spécifiques de l'antigène, les lymphokines. Certaines interviennent dans la coopération cellulaire qui prend place entre les lymphocytes T et B, on parle alors d'interleukines; d'autres lymphokines activent des cellules non lymphoïdes : les macrophages, les polynucléaires éosinophiles, etc. Leur mode d'action est encore mal défini, mais elles se fixeraient sur des récepteurs de membrane.

- les lymphocytes T CD8 cytotoxiques.: ces cellules sont capables de se sensibiliser contre des cellules infectées par un virus et acquièrent ainsi la capacité de devenir cytotoxique et de lyser des cellules porteuses des antigènes à l'origine de la sensibilisation. Cette cytotoxicité est spécifique de l'antigène et ne se manifeste pas à l'égard des cibles porteuses d'antigènes différents. L'action cytolytique des TCD8 est autonome : elle ne nécessite l'appoint d'aucune autre cellule. Le contact direct entre le Lymphocyte T CD8 et sa cible est nécessaire. Après combinaison entre l'épitope de la cellule cible et le lymphocyte T CD8, la membrane cellulaire devient perméable et il se produit un échange rapide d'ions entre la cellule et le milieu extracellulaire, une entrée massive d'eau provoque la rupture de la membrane cellulaire, entraînant la destruction totale et irrévocable de la cellule.

- les lymphocytes T CD4 ont une action indirecte, mais stimulent, par l'intermédiaire des cytokines solubles la croissance des lymphocytes T CD8 déjà activés. Ce sont des lymphocytes « helper » qui interviennent notamment au cours des phénomènes de coopération cellulaire.

- Par ailleurs, les cibles cellulaires recouvertes par de faibles concentrations d'anticorps d'isotype IgG sont sensibles à l'effet cytotoxique de certaines cellules mononucléées, les cellules Killer (K). C'est la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC).

Seconde partie :
LES PATHOGENIES LIEES AUX
HERPES VIRUS DE TYPES 2, 3 ET 4

1. L'Herpès virus bovin de type 2 (BHV 2) : la Thélite ulcération herpétique des bovins

Les premiers signes cliniques de la Thélite ulcération herpétique bovine ont été observés par HARE en 1925 sous la dénomination d'Impétigo.

C'est une affection qui se caractérise par l'apparition, au niveau du trayon, de vésicules puis d'ulcères douloureux qui sont fréquemment à l'origine de mammites pouvant se surinfecter et conduire à la perte du quartier.

La pathologie évolue, le plus souvent, de façon localisée au niveau de ces mêmes trayons, mais elle peut conduire dans certains cas à la mort de l'animal. La morbidité peut alors atteindre 97 % du cheptel chez les jeunes bovins qui n'ont jamais été en contact avec le virus.

Les ulcères, localisés au niveau des trayons, rendent la traite douloureuse et participent ainsi à une diminution de la sécrétion lactée d'environ 20% au cours des 6 à 10 semaines qui précèdent la guérison.

1.1. EPIDEMIOLOGIE

La pathologie engendrée par le virus herpétique bovin de type 2 est une affection cosmopolite qui a été mise en évidence sur tous les continents. En Europe, elle semble sévir plus particulièrement dans les pays d'outre Manche (Angleterre, Ecosse et Irlande), ainsi qu'en Italie. (*tableau III*) (12)

La Thélite ulcération herpétique des bovins est une pathologie plutôt rare en France ; les cas qui ont été recensés dans l'hexagone ont été rencontrés dans l'Orne en 1981 (24) , en Haute-Marne en 1988 (13) ainsi que dans les départements de l'Isère et du Doubs.

La Thélite ulcération herpétique des bovins s'observe couramment à partir du mois de Juin jusqu'à Janvier (11 et 20), mais elle semble croître au moment de la pluviosité d'Octobre qui est favorable au développement des insectes piqueurs, qui peuvent être les vecteurs hypothétiques du BHV2.

Celui-ci se retrouve dans le sang et les sérosités des lésions et cela peut expliquer la transmission par l'utilisation des trayeuses ou de façon manuportée, lorsque la traite s'effectue à la main. Cette transmission du virus aux bovins semble être favorisée par la présence de lésions (crevasses ou

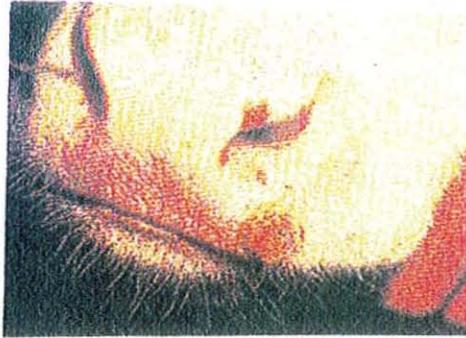
érosions) au niveau des mamelles.

Les autres origines virales sont la salive, les fécès ou le lait, ce qui permet de comprendre la contamination des veaux qui s'infectent au moment de la tétée. Les symptômes, chez ces jeunes bovins, sont caractérisés par des ulcères de petite taille ne dépassant pas le centimètre au niveau de leurs lèvres, de leur mufle ou encore sur les parois de leur cavité buccale. *{photographies 1 et 2}*

Lorsque l'infection est introduite au sein d'un élevage, la contamination progressive de l'ensemble du troupeau se fait dans les 3 semaines qui suivent. Si les animaux ne sont pas immunisés, la pathologie est susceptible de toucher plus de 80% du cheptel. En revanche, si les bovins sont protégés par des anticorps anti-BHV2, seules les femelles primipares seront la cible de ce virus.

PAYS	ANNEE DE LA MISE EN EVIDENCE
EUROPE Angleterre Irlande Italie Bulgarie France Suisse Pays-Bas Allemagne Belgique	1963 1972 1969 1974 1981 1977 1972 1985 1982
AFRIQUE Kenya Ruanda-Burundi	1961 1960
AMERIQUE Etats-unis Canada Brésil	1970 1987 1977
OCEANIE Australie	1974

Tableau III : Répartition géographique de la thélite ulcéralive herpétique bovine dans le monde (12)



Photographie 1 : Thésite ulcéralive herpétique, lésion labiale d'un veau. (12)



Photographie 2 : Lésions ulcéralives d'origine herpétique sur le mufle d'un veau non sevré. (12)

1.2. ETIOLOGIE

L'agent causal de la Thélite ulcérate herpétique bovine, dénommée « Bovine herpes mammilitis » par les anglo-saxons, est un virus de la famille des Herpesviridae. (12 et 27)

Le BHV2 présente une parenté avec les Herpès Simplex virus 1 et 2 humains (HSV1 et HSV2). L'antigène commun à ces agents est une glycoprotéine de l'enveloppe virale. Les séquences de bases de l'ADN viral du HSV1 humain et du BHV2 présentent entre elles 14 à 15 % d'homologie, trois épitopes étant communs à ces deux virus (17).

Le virus BHV2 ne s'attaque qu'aux bovins, dans les conditions naturelles ; mais d'autres espèces vivantes peuvent cependant être touchées : c'est ainsi que ce virus peut être rencontré chez les ovins, les caprins, les porcins ou chez d'autres petits mammifères comme les lapins.

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE

Les animaux semblent se contaminer juste avant la parturition et les lésions n'apparaissent en général, qu'après le vélage. Ceci s'explique très probablement par le stress et les modifications hormonales qui suivent cette période et cela étaye l'idée selon laquelle la thélite ulcérate herpétique serait un phénomène récurrent à une infection primaire silencieuse.

La porte d'entrée du virus s'avère être nécessairement une blessure du revêtement cutané, puisque l'application de l'agent viral directement sur la peau saine ne provoque aucun effet. (22)

Le BHV 2 persisterait à l'état latent dans le revêtement cutané, après s'être multiplié auparavant dans les cellules de la couche de Malpighi, dans les ganglions lymphatiques et dans le tissu nerveux.

L'animal infecté réagit à cette agression en produisant un taux élevé d'interféron par l'intermédiaire des monocytes sanguins, ainsi que des anticorps protecteurs qui apparaissent au bout de 4 à 13 jours et qui persistent pendant environ 2 à 4 années. Cette persistance des anticorps pourrait s'expliquer par des réinfestations asymptomatiques successives ou par la réactivation de virus à l'état latent, chez des animaux en convalescence ou en voie de guérison (11).

Sur le plan histo-pathologique, l'évolution des lésions, étudiée chez l'animal expérimentalement infecté, se divise en trois étapes : (12 et 17)

La première phase débute au cours des 24 premières heures qui suivent la contamination de l'animal. Elle est caractérisée par l'apparition, sur l'épiderme, la couche basale et le follicule pileux, d'oedèmes ainsi que de foyers nécrotiques. Les cellules de l'assise germinative et de la couche épineuse renferment des inclusions intranucléaires éosinophiles ou éosinobasophiles, entourées par un halo clair : ce sont les corps de Cowdry. A la suite de la dégénérescence de la couche de Malpighi, se forment des micro-vésicules. Le derme est, par ailleurs, le siège d'infiltrats leucocytaires, éosinophiles, de mononucléaires et d'histiocytes.

La seconde étape, qui s'écoule de la 24^{ème} heure au 4^{ème} jour est surtout représentée par des réactions inflammatoires au sein du derme et des capillaires sanguins. Les œdèmes formés précédemment s'étendent progressivement aux couches profondes de l'épiderme. La nécrose épidermique s'affirme notamment autour des follicules pileux et des glandes sébacées puis les lésions évoluent par la formation de volumineux syncytia formés de plus de 200 noyaux.

Au troisième jour de l'infection, l'épiderme est totalement nécrosé, les glandes sudoripares apparaissent dilatées.

La troisième et dernière période, après 96 heures de contact avec le BHV 2, se caractérise par le développement progressif et continu d'un mécanisme de régénération épidermique qui aboutit, au bout de 11 jours, au renouvellement complet du revêtement cutané.



Photographie 3 : Thélite ulcération herpétique à ses débuts : formation de vésicules de 0.5 à 2 cm de diamètre. (13)



Photographie 4 : Thélite ulcération herpétique, lésion de 24 heures, plaie consécutive à la rupture de la vésicule. (13)

1.4. CLINIQUE DE LA THÉLITE ULCÉRATIVE HERPÉTIQUE DES BOVINS.

La thélite ulcéralive herpétique des bovins est couramment représentée par l'apparition, au niveau des trayons de vaches allaitantes primipares, d'ulcérations douloureuses: c'est la forme classique de l'affection.

Cependant, deux autres formes cliniques sont connues: la forme mammaire qui ne s'attaque qu'aux mamelles des animaux contaminés et la forme généralisée qui s'étend des mamelles à l'ensemble de l'animal, en se développant sur le cou et les flancs.

1.4.1. La forme classique de la Thélite ulcéralive herpétique des bovins

La forme classique de l'affection provoquée par le BHV 2 se rencontre le plus souvent sur de jeunes femelles ayant mis bas récemment (2 à 10 jours plus tôt) ou en cours de gestation (20).

L'incubation de la maladie varie de 4 à 10 jours en moyenne et cette forme se caractérise, en premier lieu et au niveau de la paroi tissulaire du trayon, par l'apparition de plaques indurées blanchâtres mesurant environ 1 à 2,5 cm de long. Ces lésions s'accompagnent de malaises généraux, d'oedèmes et de douleurs.

Ensuite, apparaissent des vésicules (0,5 à 2 cm de diamètre) à la limite entre la mamelle et le trayon (*Photographie 3*). Il faut préciser que ce stade vésiculeux passe souvent inaperçu du fait de la rupture rapide des vésicules au moment de la traite (*Photographie 4*).

En parallèle, on peut remarquer l'existence de squames et de fissurations épidermiques au niveau du trayon, donnant à celui-ci un aspect sévèrement tuméfié.

Enfin, la peau s'indure, se dessèche, prend une coloration noirâtre en 24 heures et se déprime légèrement par rapport à la surface du trayon. La taille de la lésion est à son maximum au bout de 3 jours et c'est à ce moment que la douleur atteint son paroxysme: la période ulcéralive commence et la lésion peut se creuser sur 1 à 2 mm (20).

Les ulcères sont de taille variable, allant de quelques millimètres à quelques centimètres. L'aspect est le plus souvent humide et nécrotique mais, au bout de 5 jours et si la taille de l'ulcère est relativement importante, la lésion se recouvre d'un enduit brun-noirâtre qui s'assèche pour former une croûte qui tombera bien souvent au moment de la traite.

Les lésions ulcéralives sont parfois telles que l'ensemble du trayon peut

être atteint (*Photographie 5*) et il arrive que le lait sorte du fond de l'ulcère lorsque celui-ci s'étend à l'ensemble du tissu mammaire.

Par ailleurs, il n'est pas rare que soit associée à ces lésions, une mammite par rétention lorsque l'extrémité du trayon est endommagé ; cette dernière s'accompagne alors d'une hyperthermie (41).

Dans les cas les plus sévères, les lésions ulcéraives peuvent s'étendre à la région périnéale et à la muqueuse vulvaire, engendrant ainsi des oedèmes périvulvaires ; chez les mâles, les zones ulcérées sont retrouvées au niveau du scrotum (22).

Si un veau tète une vache contaminée, il se contamine à son tour et acquiert sur ses lèvres, son mufle, sa muqueuse buccale et sa langue, des lésions érythémateuses érosives ou ulcéraives semblables à celles rencontrées sur les mamelles ou les trayons de la vache atteinte (*Photographies 1 et 2*). De plus, le jeune animal est, le plus souvent fiévreux.

Il faut savoir que la Thélite ulcéraive herpétique des bovins peut se compliquer d'infections secondaires, notamment à Corynebacterium pyogenes ou à Staphylocoques (11).

Dans les formes plus simples, au contraire, les ulcères sont plus superficiels, la douleur est le plus souvent absente et l'animal guérit rapidement en 15 à 20 jours.

Trois semaines après l'apparition des signes cliniques s'accomplit le plus souvent et de manière centripète, le processus cicatriciel avec l'apparition du néoépithélium et la chute des croûtes. Cette période dure quelques mois mais il n'est pas rare que le trayon soit encore déformé au bout de 9 mois (41).



*Photographie 5 : Thélite ulcéralive herpétique :
Etendue des lésions à l'ensemble du trayon (13)*

1.4.2. La forme mammaire:

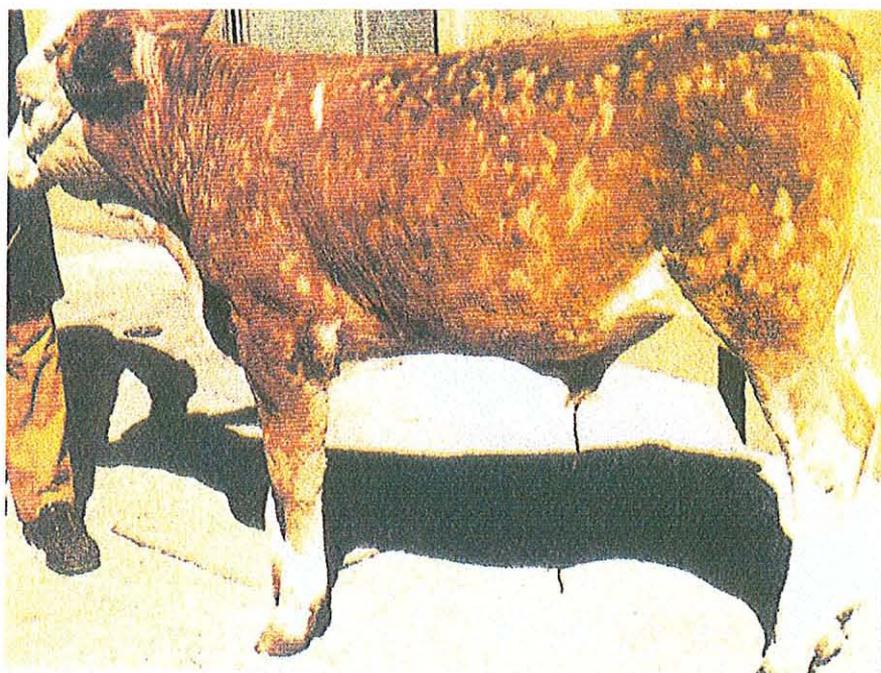
Dans cette forme clinique particulière, seul le tégument de l'appareil mammaire semble être atteint, alors que les trayons sont épargnés (11). Les lésions disparaissent la plupart du temps à la fin de la période de lactation et peuvent, par contre réapparaître, dès la parturition suivante.

1.4.3. La forme généralisée:

Cette forme s'observe sur les trayons, les mamelles, la tête, le cou mais

également sur les flancs des animaux contaminés, par l'apparition de nodules cutanés, en plus ou moins grand nombre et dont le centre apparaît déprimé (photographie 6)(11).

Ces nodules se nécrosent en quelques jours et se transforment ensuite en ulcères recouverts d'un exsudat qui s'assèche pour former une croûte. Celle-ci tombera au bout d'une quinzaine de jours, laissant une peau dépilée pendant quelques semaines, l'animal retrouvera ensuite son pelage original.



Photographie 6 : Forme généralisée de la Thélite ulcérate herpétique chez un bovin (12)

1.5. DIAGNOSTIC DE LA THÉLITE ULCÉRATIVE HERPÉTIQUE BOVINE

Quelque soit l'étiologie et la forme clinique de la thélite ulcérate herpétique bovine, il faut avant tout procéder à l'examen méticuleux de l'ensemble du troupeau pour relever toutes les lésions susceptibles d'aider à l'élaboration du diagnostic.

L'examen clinique doit être renouvelé à maintes reprises car les troubles provoqués par le virus herpétique de type 2 évoluent rapidement et les

lésions avancées ne sont plus spécifiques de la maladie. C'est pour cette raison qu'il est important de repérer la localisation et l'aspect initial de celles-ci, ainsi que leur évolution. En particulier, il est important de suivre les transformations des traumatismes sur les trayons au moment de la traite. Il est tout aussi important d'observer les signes cliniques atypiques qui annoncent une contamination concomitante, autre qu'herpétique qui rend le diagnostic encore plus difficile.

En fait, le diagnostic direct le plus pertinent et le plus fiable consiste en l'isolement de l'agent infectieux. Les prélèvements les plus riches en virus s'avèrent être les vésicules (22).

Plusieurs techniques sont utilisées pour l'élaboration du diagnostic biologique :

→ L'inoculation et la multiplication, *in vitro*, de l'agent infectieux, sur des cellules sensibles telles que les cellules de reins de fœtus bovin. Après une période d'incubation de 4 à 5 jours et selon le type de cellules utilisées, la concentration de l'inoculum et la température d'incubation, une multitude de syncytia se forme, au sein desquels se trouvent des inclusions intranucléaires éosinophiles de type A de Cowdry, entourées d'un halo clair. Cet effet cytopathogène conduit progressivement à la dégradation du tapis cellulaire.

→ La microscopie électronique directe, est une méthode beaucoup moins sensible, mais elle trouve cependant son utilisation pour diagnostiquer la pseudo-variole, très souvent rencontrée avec la thélite ulcérate herpétique des bovins. Cette affection concomitante est la plus fréquente des affections virales du trayon et se différencie de la thélite ulcérate herpétique par l'absence d'ulcères.

Le diagnostic sérologique n'est fiable que si le laboratoire dispose de 2 sérums prélevés à 2 ou 3 semaines d'intervalle. La séroneutralisation est particulièrement sensible, mais d'autres techniques immunologiques sont mises à disposition du praticien mais ne sont en réalité que rarement demandées, cela concerne l'immunofluorescence indirecte, la fixation du complément, ou l'immunodiffusion en gélose (24)

Une fois le diagnostic posé, il faut procéder à une enquête épidémiologique, en tenant compte des facteurs extrinsèques et individuels qui sont à la base de l'infection, de son apparition et de son évolution.

1.6. TRAITEMENT DE LA THÉLITE ULCÉRATIVE HERPÉTIQUE BOVINE

Aucun traitement spécifique n'a encore été élaboré.

La Vidarabine®, molécule antiherpétique au même titre que l'Aciclovir® ont été utilisées et ont alors ralenti la dissémination du virus herpétique.

Par ailleurs, des préparations conjuguant topiques, antibiotiques et corticoïdes ont été employées pour prévenir les complications (24).

Il a été montré que l'utilisation d'iodophores dilués au 1/320^{ème} est dénuée de danger pour l'épiderme des animaux et que par ailleurs, cela permet l'inactivation rapide du virus. De même, des préparations émoullientes et antiseptiques qui sont appliquées au niveau des trayons avant la traite permettent de réduire les traumatismes à ce niveau. C'est ainsi que la glycérine ou la lanoline assurent la réhydratation cutanée, en prévenant l'assèchement et la survenue de crevasses.

Lorsqu'une mammite s'est déclarée, il faut avant tout vidanger la glande mammaire en renouvelant les traites fréquemment et le plus complètement possible. L'Ocytocine®, à la dose de 20 à 30 UI par voie intraveineuse permet le tarissement de la glande ; l'injection doit être suivie d'une seconde traite totale 5 à 10 minutes après (10).

Le traitement symptomatique est généralement complété par l'application de pommades adoucissantes dans les formes aiguës, ainsi que par l'administration d'anti-inflammatoires : les corticoïdes sont administrés par voie générale et locale (5 à 10 mg de Prednisolone par quartier) (10).

Le traitement spécifique de la mammite préconise l'utilisation d'antiseptiques (dérivés du Furane®) et d'antibiotiques. De nombreuses associations d'antibiotiques, de sulfamides et d'antiseptiques visent à rechercher les synergies, à augmenter le spectre d'activité et à diminuer ainsi les antibiorésistances (10).

Le pharmacien d'officine pourra rappeler à la clientèle concernée qu'il est recommandé d'éviter d'associer plus de deux antibiotiques dans les mêmes préparations afin de limiter les risques d'antibiorésistance.

1.7. PROPHYLAXIE VIS-A-VIS DE LA THÉLITE ULCÉRATIVE HÉRPÉTIQUE CHEZ LES BOVINS

Puisque les insectes piqueurs tels que *Musca fasciata*, *Rhipicephalus* ou d'autres diptères semblent jouer un rôle non négligeable dans le transport du BHV 2, il paraît intéressant pour le pharmacien d'officine de rappeler l'utilisation des insecticides au sein des étables (24).

Par ailleurs, du fait du traumatisme et du risque de propagation virale qu'engendre la traite, le pharmacien d'officine rappellera les conseils primordiaux d'hygiène qui sont également indispensable pour limiter la survenue de mammites.

La prophylaxie doit viser non seulement les risques d'infection mammaire mais encore les facteurs de rétention laiteuse. Le pharmacien peut avertir les éleveurs des mesures sanitaires concernant l'hygiène de l'étable (propreté, aération, espacement et litières), l'équilibre nutritionnel, l'hygiène corporelle (particulièrement les soins minutieux des trayons) et surtout l'hygiène de la traite, qui doit être propre, douce et complète. Le contrôle de la machine à traire peut, à lui seul, faire disparaître, dans une large proportion, les problèmes de mammites.

Le trempage des trayons est une étape qui doit être nettement expliquée par le pharmacien rural. La désinfection méticuleuse des trayons et de l'appareillage avant et après la traite, avec des dérivés iodés ou chlorés, est une mesure très efficace, qui ne doit pourtant pas faire négliger les autres aspects de la prophylaxie, en particulier la surveillance de la traite.

Enfin, le pharmacien rappellera l'utilité de dépister les femelles atteintes de mammites, de les séparer du restant du troupeau et de les traiter après élimination des formes chroniques qu'il convient de considérer comme incurables et qui seront alors réformées.

Pour finir, les éleveurs doivent savoir qu'un vaccin atténué serait en cours d'élaboration à partir de cellules rénales bovines, afin d'éviter la propagation de la thélite ulcéralive herpétique et d'en épargner les jeunes bovins.

2. L'HERPES VIRUS BOVIN DE TYPE 3 : LA FIEVRE CATARRHALE MALIGNNE DES BOVINS, ENCORE APPELEE CORYZA GANGRENEUX

La fièvre catharrale maligne (FCM) des bovins, encore appelée coryza gangréneux est une maladie infectieuse, virulente, non contagieuse, qui affecte de nombreuses espèces de bovidés et de cervidés.

Cette affection est caractérisée par deux formes similaires sur le plan clinique et lésionnel et dont les entités virales respectives sont antigéniquement apparentées.

L'Alcélapline herpès virus 1 (AHV1), anciennement dénommé Bovine herpès virus de type 3 (BHV3) est responsable de la fièvre catarrhale maligne dérivée du gnou et sévit essentiellement en Afrique (22).

En revanche, la fièvre catarrhale maligne européenne est une forme dérivée du mouton. Ce dernier est effectivement porteur sain d'un Gamma herpès virus : l'Ovine Herpes Virus 2 (OHV2) qui est très proche de l'Alcélapline Herpes virus de type 1 du gnou et qui, transmis aux bovins, recrée chez ces derniers, les signes cliniques de la maladie.

Bien que peu fréquente en France, cette maladie est pourtant connue à l'intérieur de l'Hexagone depuis 1798 (14), et c'est en 1830 que Laborde la décrit comme « une des maladies les plus meurtrières qu'il ait eu à traiter sur les bêtes à cornes » (19).

Elle évolue sous forme sporadique avec, parfois, une période de récurrence au bout d'une ou de plusieurs années.

LA FCM des bovins se manifeste, sur le plan clinique, par une forte fièvre, une altération de l'état général, une atteinte des muqueuses s'accompagnant de jetage, de pyalisme, de larmolements ainsi que par la présence d'une hypertrophie ganglionnaire généralisée.

2.1. EPIDEMIOLOGIE DE LA FIEVRE CATARRHALE MALIGNNE DES BOVINS

Le rôle des moutons dans l'épidémiologie de la fièvre catarrhale maligne des bovins a été envisagé dès la fin du 19^{ème} siècle (14). De nombreux cas montrent, en effet, que dans la plupart des exploitations confrontées à la FCM, il existe une relation entre l'apparition de cette maladie et la présence de moutons, d'autant plus s'il y a cohabitation de ces derniers avec les bovins au sein de la même étable (14).

Cependant, il faut savoir que l'incubation de la fièvre catarrhale maligne peut s'étendre sur plusieurs mois, mais qu'un contact étroit de courte durée peut être suffisant pour assurer la transmission de la maladie. Cela permet de comprendre l'existence de cas de FCM chez des bovins apparemment sans contact régulier ou prolongé avec des moutons.

Un point important à noter est que cette maladie n'a jamais pu être transmise aux bovins en leur inoculant du sang ou des tissus ovins, réservoirs de virus.

La fièvre catharrale maligne peut prendre divers aspects. Ainsi ont pu être observés des cas isolés ou de petites enzooties disparaissant toutes seules après qu'un contact bref entre des bovins et l'animal réservoir ait eu lieu. Si le contact est plus permanent dans une même étable, des cas récidivants périodiquement seront alors observés (34).

Classiquement, la FCM est une maladie d'adulte mais l'affection a, cependant, déjà été retrouvée chez de jeunes animaux.

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Plusieurs étapes caractérisent la physiopathologie de la FCM chez les bovins (29):

1°) Pénétration du virus par voie respiratoire

Le virus herpétique responsable de la FCM des bovins pénètre à l'intérieur de l'hôte par voie respiratoire et passe alors dans la circulation sanguine.

2°) Phase de multiplication virale

Elle a lieu au sein de la rate et la virémie est observée 3 à 15 jours avant l'apparition des symptômes cliniques.

3°) Période de lymphoprolifération (7)

La population lymphocytaire paraît être la cible du virus, ce qui explique la survenue d'une prolifération de cellules mononucléées (lymphocytes et macrophages) à la fois au sein des épithéliums, provoquant alors des lésions nécrotiques mais également au niveau des organes parenchymateux (foie, reins, poumons, appareil respiratoire...)

Dès lors, plusieurs hypothèses se posent pour expliquer les lésions rencontrées :

→ La première hypothèse suppose une éventuelle transformation néoplasique des lymphocytes T qui serait à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité retardée source des lésions vasculaires.

→ Une autre hypothèse ferait intervenir des dépôts d'immun-complexes sur les parois vasculaires. Les complexes-immuns, issus de la rencontre entre un antigène et un anticorps, sont, de façon naturelle, éliminés par les cellules du système réticulo-histiocytaire. Cependant, dans certains cas pathologiques, ces complexes immuns peuvent provoquer une réaction d'hypersensibilité provoquant alors diverses lésions.

Ce phénomène, appelé « phénomène d'Arthus », conduit à l'apparition d'une vascularite cutanée (œdème, hémorragie locale et nécrose tissulaire) due à la précipitation, au niveau de la paroi vasculaire, du complexe Antigène-Anticorps.

Cependant, à la différence du BHV3 qui ne s'attaque, en premier lieu, qu'à l'adventice des vaisseaux, le phénomène d'Arthus conduit à l'altération de l'endothélium vasculaire.

→ Une dernière hypothèse et la plus vraisemblable à l'heure actuelle, est celle fondée sur la présence d'une lignée cellulaire virulente qui correspondrait à de grands lymphocytes granuleux naturellement cytotoxiques. L'infection virale provoquerait un dysfonctionnement des cellules à fonction suppressive d'où la lymphoprolifération incontrôlée qui s'accompagne et la destruction des vaisseaux (32).

Cette observation n'est, jusqu'à présent, qu'une hypothèse puisque de tels lymphocytes n'ont encore jamais été mis en évidence à partir des animaux contaminés.

2.3. CLINIQUE DE LA FIEVRE CATARRHALE MALIGNNE CHEZ LES BOVINS

La FCM des bovins est une maladie le plus souvent mortelle (seulement 2% de guérison), caractérisée par une apparition le plus souvent brutale avec une évolution sous 3 formes. En outre, plus l'animal survit longtemps à la maladie, plus les lésions auront le temps de se développer (15).

2.3.1. La forme suraigüe (33) :

Initialement rencontrée chez le cerf, elle est caractérisée par une période d'incubation s'étalant de 3 semaines à 6 mois, par une mort brutale au bout de 1 à 3 jours et surtout par l'absence de symptômes caractéristiques.

2.3.2. La forme aigüe (36) :

Egalement dénommée « Forme céphalique et oculaire », elle est caractérisée par plusieurs symptômes dont les plus importants sont :

→ Une période d'incubation très longue, en moyenne 3 à 8 semaines, mais qui peut atteindre au maximum 3 à 6 mois.

→ Une hyperthermie brutale qui peut approcher les 41,5 – 42°C en 24 à 48 heures, alors que la température rectale moyenne des bovins est aux alentours de 38,5°C, avec des limites de variation s'étalant de 37,5 à 39,5°C.

→ Une altération de l'état général :

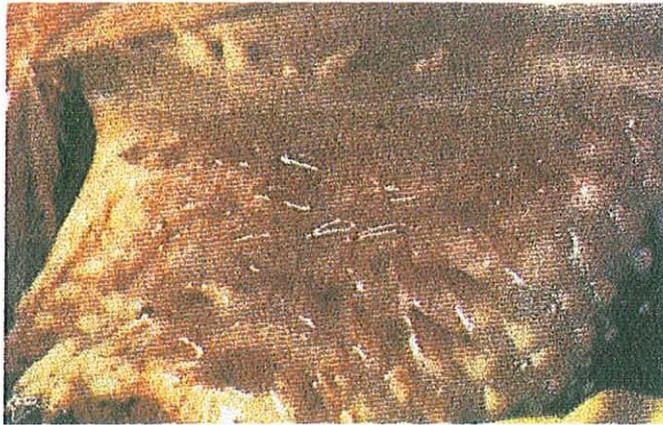
L'animal est abattu, prostré comme le montrent les photographies 8 et 9. Par ailleurs, la tête des bovins est excessivement chaude, ces derniers sont inappétents et la rumination est altérée, tout comme la sécrétion lactée des femelles.

→ Une adénomégalie :

Elle est bien souvent le premier signe clinique rencontré. La fièvre s'accompagne ou succède à une hypertrophie des ganglions lymphatiques qui s'est installée une semaine avant l'hyperthermie et qui persiste et s'amplifie tout au long de la maladie.

→ Une atteinte de la muqueuse buccale :

elle est souvent précoce et se caractérise par l'apparition d'un liseré gingival congestif rouge-vif au niveau des collets des incisives inférieures. Il s'en suit une congestion généralisée de la cavité buccale, souvent très marquée sur les papilles (Photographie7) (30).



Photographie 7 : nécrose et détachement des parties distales de quelques papilles buccales (30)



Photographies 8 et 9 : Fièvre catarrhale maligne, prostration de l'animal. Un écoulement oculaire mucopurulent ainsi que des lésions discrètes sur les naseaux peuvent être remarqués.(14)

Par ailleurs, l'atteinte de la muqueuse buccale s'accompagne d'un ptyalisme important. La salive prend progressivement un aspect grumeleux et présente une odeur fétide. En fin d'évolution de la maladie, la muqueuse buccale est érodée, ulcérée et nécrosée.

La muqueuse pituitaire est également agressée (30) : intenses sont la congestion et le jetage muqueux qui obstruent les cavités nasales, rendant la respiration difficile. Le jetage, devient progressivement purulent, d'odeur fétide et contient de nombreux débris épithéliaux, ce qui provoque une excoriation du mufle et conduit à la mise à nu du derme. Par ailleurs, l'autopsie et l'analyse anatomo-pathologique des cornets montrent une muqueuse pituitaire hypertrophiée, hémorragique, recouverte d'un exsudat pseudo-membraneux (28).

→L'atteinte oculaire, généralement bilatérale, est caractérisée par une congestion de la conjonctive et de la sclérotique. Progressivement, le larmoiement, muqueux et intense, devient muco-purulent. Les paupières congestionnées ainsi que la photophobie, obligent l'animal contaminé à fermer les yeux de façon permanente (photographies 8 et 9). La kératite évolue de façon centripète, conduisant à l'opacification cornéenne au bout de 3 à 4 jours (photographie 10) et à l'altération de la vue puis à une cécité partielle ou totale (37).



Photographie 10 , atteinte oculaire avec congestion de la conjonctive et de la sclérotique, début d'opacification cornéenne à la périphérie de l'œil et dépôt de sérosités muco-purulentes à l'angle interne de l'œil. (30)

→L'altération de la fonction digestive se caractérise par la survenue temporaire d'une constipation en début de la maladie, rapidement relayée par une diarrhée profuse et sanguinolente. A l'autopsie, l'œdème au niveau de la muqueuse intestinale la fait apparaître épaisse, avec la présence de pétéchies à sa surface.

→Les fonctions rénales et urinaires sont également atteintes. Le parenchyme rénal est souvent le siège de lésions se présentant sous la forme de petits foyers de néphrite interstitielle non suppurée, qui peuvent déformer la surface de la capsule rénale et qui correspondent à l'infiltration du tissu par

des cellules mononucléées. Par ailleurs, la muqueuse vésicale montre également des signes d'ulcération et l'altération de la fonction urinaire se solde par le développement d'une cystite.

→ Les symptômes cutanés, chez les femelles, se localisent au niveau des trayons, des mamelles et de la vulve, sous la forme d'une dermatite et par l'apparition d'escarres (photographies 11)(30). La dermatite peut également toucher les mâles au niveau du scrotum. Quant aux symptômes cutanés communs aux deux sexes, est observé un érythème suivi d'un œdème, de papules et de croûtes au niveau de la face interne des cuisses, à l'extrémité distale des membres et sur la ligne du dos (36). L'ulcération cutanée frappe aussi l'espace interdigité (photographie 12), ce qui provoque une boiterie chez l'animal et qui contribue à l'exongulation après nécrose de la membrane kératogène de l'ongle et à la chute des sabots et des cornes.

→ Les symptômes nerveux sont peu fréquents et sont le plus souvent d'apparition tardive (33). Ils se caractérisent par une hyperesthésie, par une ataxie, par des tremblements musculaires, par des convulsions épileptiformes, par un nystagmus, par un comportement parfois agressif. Les éleveurs disent parfois à propos de l'animal atteint, qu' « il pousse aux murs ».

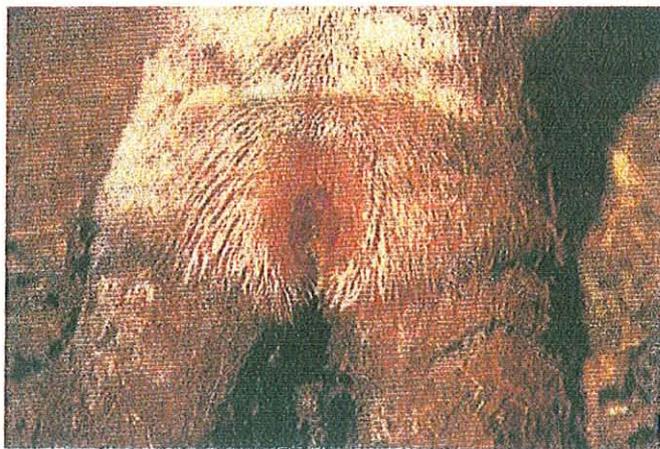
En dernier lieu, l'animal agonisant se trouve en hypothermie contrastant avec l'hyperthermie remarquée au début de la période clinique. L'animal meurt, dans 98% des cas en 6 à 8 jours.

2.3.3. La forme atténuée :

Cette dernière forme clinique n'est que rarement rencontrée à l'état naturel et se caractérise par une hyperthermie passagère, par une adénomégalie persistante et par un érythème qui aboutit à une dépilation partielle (16).



Photographie 11 : lésions cutanées papuleuses mammaires et lésions ulcératives des trayons(30)



Photographie 12 : Ulcère de l'espace interdigité chez un bovin (36)

2.4. DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE CATARRHALE MALIGNNE DES BOVINS

Il faut tout d'abord rappeler qu'il est difficile, voir même impossible de différencier, sur le plan clinique, la fièvre catarrhale maligne dérivée du gnu de celle associée au mouton.

Le diagnostic fait tout d'abord appel aux symptômes caractéristiques de la maladie :

L'éleveur peut supposer un cas de fièvre catarrhale maligne chez son animal si ce dernier présente les symptômes suivants :

- ➔ Une hyperthermie dépassant les 41°C, ce qui élimine un cas de maladie des muqueuses (la température atteint rarement les 40°C) ou de Rhinotrachéite infectieuse.
- ➔ Une hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques qui n'est en général pas de règle dans la maladie des muqueuses (tableau V) et qui est inexistante dans la Rhinotrachéite infectieuse des bovins.
- ➔ Une prostration intense
- ➔ Une congestion généralisée des muqueuses précédant la survenue d'ulcérations, de nécroses, de larmolement et de jetage. Cette atteinte des muqueuses est moins sévère lors de cas de maladie des muqueuses ou de rhinotrachéite infectieuse.
- ➔ Une atteinte oculaire qui aboutit progressivement à une opacité cornéenne.

Par ailleurs, sur le plan épidémiologique, la fièvre catarrhale maligne des bovins n'est pas une pathologie contagieuse, il est donc rare de rencontrer plusieurs animaux contaminés au sein d'un même élevage. Cette constatation peut donc permettre à l'éleveur d'éliminer tous cas de Fièvre aphteuse, cette dernière étant connue comme étant extrêmement contagieuse.

Comme il l'a été dit auparavant, le développement de la FCM implique, sinon la présence d'ovins au sein de l'exploitation, tout au moins un contact récent (moins de 3 mois) entre ces derniers et les bovins.

Cependant, le diagnostic de certitude sera réalisé à l'aide d'examens biologiques :

Le diagnostic biologique repose sur 3 examens

→ L'examen anatomo-pathologique :

Il se pratique sur des prélèvements frais de reins ou de glandes surrénales fixés au Formol à 10% et il permet d'observer une inflammation vasculaire, située notamment au niveau des artères arciformes du cortex rénal ou au niveau de celles qui irriguent ces mêmes glandes surrénales.

Par ailleurs, l'examen met en évidence une infiltration périvasculaire faite de lymphocytes et de macrophages ainsi que des lésions caractéristiques plus ou moins tuméfiées sur les reins, les surrénales, au sein du cerveau ou de la vessie, sur la muqueuse buccale, la cornée, la rate ou encore au niveau des ganglions lymphatiques (selon un ordre décroissant)(37).

→ L'examen virologique (35):

Les prélèvements de sang et de tissus frais (ganglions, rate, ...) semblent particulièrement utiles pour réaliser un diagnostic différentiel (tableau IV) avec les autres virus responsables de maladies pouvant porter à confusion avec la FCM des bovins. C'est le cas du virus herpétique de type 1 responsable de la Rhinotrachéite infectieuse, du pestivirus qui est à l'origine de la maladie des muqueuses ou encore du picornavirus responsable de la fièvre aphteuse.

→ L'examen sérologique :

Il consiste à mettre en évidence des anticorps anti-BHV3, normalement absents chez l'animal indemne, par la technique d'immunofluorescence indirecte.

Tableau IV : Eléments du diagnostic différentiel entre Coryza gangréneux et la Maladie des muqueuses. (35)

	CORYZA GANGRENEUX	MALADIE DES MUQUEUSES
<i>Epidémiologie</i>		
<u>Age</u>	Fréquemment jeunes adultes Possible dès 6-8 mois	4 mois-2 ans possible entre 3 et 4 ans
<u>Elevages</u>	Contact avec des ovins très fréquent	tout type d'élevage, y compris avec des ovins
<u>Fréquence</u>	Habituellement sporadique Allure contagieuse possible	Idem
<i>Clinique</i>		
<u>Symptômes</u> Hyperthermie Kératite Rhinite fibrino-nécrotique Adénomégalie	Elevée et persistante Très fréquente Très fréquente Constante	Possible Rare Absente Absente
<u>Durée-Evolution</u> Formes chroniques (>15j)	Très rares	Non rares
<u>Hématologie</u>	Lymphocytose relative	Lymphopénie relative
<i>Lésions</i>		
<u>Macroscopiques</u> Epithélium pavimenteux stratifié Intestin : entérocolite hémorragique	Ulcères arrondis Possible	Ulcères ovalaires en coup d'ongle Assez fréquente
<u>Microscopiques</u> Artères Nécrose épithéliale Nœuds lymphatiques	Nécrose fibrinoïde de la média et infiltration lymphoïde périvasculaire marquée à sévère Thrombose rarement visible Souvent marquée et sévère Dégénérescence folliculaire, hyperplasie paracorticale	Vascularité peu fréquente et de faible intensité avec infiltrat minime de cellules mononucléées périvasculaires Modérée à marquée et directement viro-induite Nécrose folliculaire
<i>Examen de laboratoire de confirmation</i>		
	Histologie (encéphale, reins, foie, peau, ...)	Virologie (intestin, rate, nœud lymphatique)

2.5. LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE

La mise au point de vaccins paraît intéressante. Cependant, la recherche a démontré que cette tâche est particulièrement difficile à accomplir : les protocoles sont lourds et les vaccins qui ont été testés se sont avérés peu fiables, le virus est trop peu atténué et l'immunité qu'ils confèrent est trop éphémère.

De plus, de nombreux traitements ont été essayés (antibiotiques, interféron) sans pour autant éradiquer les symptômes (42).

C'est ainsi que la seule solution pour limiter la survenue de la FCM semble être la mesure prophylactique : l'évolution de l'élevage et sa spécialisation progressive ont conduit à la séparation des bovins et des ovins, ce qui a contribué à une diminution significative des cas de FCM. C'est dans les zones rurales les plus retirées où les deux espèces se côtoient étroitement que les cas de fièvre catarrhale sont les plus fréquents.

Lorsque les premiers symptômes se déclarent, la plupart des vétérinaires préfèrent faire abattre les animaux dès que le diagnostic est posé de façon à abrégé les souffrances de l'animal.

3. La Dermite ulcéreuse liée au virus bovin herpétique de type 4 (BHV4) ou l'émergence d'une entité virale plus sévère

La dernière entité virale exposée dans ce travail concerne le virus herpétique de type 4 qui entre dans la famille des Bétaherpesvirinae de par son affinité pour les cellules mononucléées sanguines. C'est pour cette raison qu'il est parfois dénommé « Cytomégalovirus ».

Ce virus est ubiquitaire. Les souches pathogènes sont de plus en plus fréquemment impliquées dans des affections du tractus génital femelle, responsables de vaginites, de métrites et d'avortements (9).

Par ailleurs, le BHV4 est également à l'origine d'autres manifestations cliniques et semblerait jouer un rôle synergique avec d'autres entités virales dans la survenue du Coryza gangreneux (9).

3.1. Epidémiologie

Le virus herpétique de type 4 est cosmopolite et a souvent été isolé sur les continents américain, africain et européen.

Ainsi, environ 20% des sérums bovins d'outre Rhin sont porteurs des anticorps anti-BHV4.

De la même manière, quasiment la moitié des exploitations italiennes ont été confrontées au virus herpétique de type 4.

La Belgique n'est pas épargnée et 20 à 30% des exploitations wallonnes sont touchées par ce virus (40).

La France ne relève, à l'heure actuelle, que peu de cas de Dermite ulcéreuse.

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Localisation du virus

Le virus BHV4 est généralement présent au sein de la sphère respiratoire supérieure (2) et des voies génitales.

3.2.2. La transmission du virus

Le virus herpétique de type 4 se transmettrait par 3 voies

- ➔ La voie nasale
- ➔ La voie génitale, qui est non prouvée à l'heure actuelle, reste cependant très probable.
- ➔ La voie transplacentaire qui est hypothétique.

3.2.3. la multiplication du virus et sa dissémination

La multiplication du virus herpétique de type 4 s'effectuerait au sein des cellules épithéliales : porte d'entrée du virus (25).

Dès lors, les particules virales seraient véhiculées par les cellules mononucléées du sang.

Le virus s'installerait alors à l'état de latence au sein de la rate ou du ganglion du trijumeau (26).

3.3. Clinique

Les manifestations cliniques rencontrées sont des plus diverses et peuvent affecter de nombreux organes avec des troubles plus ou moins marqués. Il est souvent observé :

- Des affections oculaires et respiratoires
- Des affections génitales
- Des lésions cutanées
- Des entérites et des glossites ulcératives
- Du Coryza gangreneux

3.3.1. Les affections oculaires et respiratoires

Ces manifestations sont caractérisées par la survenue de conjonctivites, de kératoconjonctivites, par de la rhinite, l'inflammation des voies aérodigestives et par des cas de pneumonie(23).

3.3.2. Les affections génitales

La cible privilégiée du BHV4 semble être le tractus génital des bovins et particulièrement des femelles.

C'est ainsi que le virus a été isolé à partir des exsudats de métrites post-partum (3). Cette métrite s'accompagne parfois d'une péritonite, d'une diarrhée, de signes respiratoires, d'une mammite, d'une mortalité néonatale et d'un avortement.

Les expérimentations ont démontré que la parturition agirait en tant que « déclencheur » de la réactivation du BHV4 latent du fait du stress engendré à l'animal au moment de la mise-bas.

Par ailleurs, le virus herpétique de type 4 est aussi responsable d'affections génitales chez les mâles. L'inflammation des testicules (orchite) et de l'épididyme sont les symptômes les plus communément rencontrés (4).

3.3.3. Les lésions cutanées

Le virus a été isolé à partir de dermite pustuleuse aiguë de la mamelle ou d'inflammations ulcératives localisées sur la langue des animaux contaminés, suite à la rupture de vésicules linguales (24).

La localisation mammaire se traduit par l'apparition de pustules ou de papules le long du sillon intermammaire, qui évoluent progressivement et de façon chronique, en un vaste ulcère qui guérit le plus souvent au moment du tarissement pour réapparaître à la lactation suivante.

3.3.4. Le coryza gangreneux

Le virus herpétique de type 4 est couramment impliqué dans d'autres infections. Il a été effectivement isolé chez des bovins présentant les symptômes du Coryza gangreneux. Cela argumente l'hypothèse d'un rôle synergique de ce BHV4 avec d'autres particules virales.

3.3.5. L'entérite

Le tractus digestif est fréquemment colonisé par le virus herpétique de type 4, sans pour autant que celui-ci ne développe des symptômes caractéristiques. Cependant, le BHV4 pourrait agir en collaboration avec d'autres agents infectieux et conduire ainsi à la survenue de signes

généraux : diarrhée, fièvre ou jetage nasal (8).

3.4. Diagnostic

Le diagnostic du virus herpétique de type 4 se fait par :

- L'isolement du virus
- La mise en évidence des antigènes viraux par technique d'immunofluorescence ou enzymatique (ELISA)

3.4.1. L'isolement viral

Le BHV4 est fréquemment isolé à partir des sécrétions du tractus respiratoire ou des voies génitales. Il peut être également retrouvé au sein des lésions cutanées.

Cependant, la découverte dans les prélèvements de cellules mononucléées sanguines infectées par les particules virales permet parfois d'expliquer la présence virale.

3.4.2. Les techniques immunologiques

Ces techniques permettent la mise en évidence des antigènes viraux par des tests ELISA ou d'immunofluorescence indirecte (6).

3.5. Le traitement et la prophylaxie

Le virus herpétique de type 4 a une biologie complexe qui permet d'expliquer l'absence de traitement adaptés, notamment les vaccins.

Les éleveurs, confrontés à ces manifestations cliniques, sont donc contraints à ne pratiquer que des soins ponctuels qui leur seront rappelés par le pharmacien rural. Des collyres antibiotiques et anti-inflammatoires peuvent être appliqués en cas de conjonctivite, l'application de topiques cicatrisants sur les lésions cutanées, l'administration d'anti-inflammatoires et parfois d'antibiotiques pour éviter toute surinfection, surtout en cas de péritonite, améliorent les conditions de vie des animaux contaminés.

Enfin, pour les cas de mammites, le pharmacien rappellera les conseils prophylactiques, qui sont :

- La vidange complète et fréquente des quartiers.
- Le trempage des trayons dans des préparations iodées
- Le nettoyage de l'appareil avant et après la traite
- L'hygiène au sein de l'étable.

→ La séparation des animaux atteints.

Conclusion

L'élevage bovin occupe, dans la société actuelle, une place économique importante, tant au sein de la filière du lait que de la viande. Parallèlement, les troubles économiques provoqués par l'émergence du virus herpétique de type 1, mais contre lequel les éleveurs sont de mieux en mieux protégés, conduisent à se pencher sur les conséquences cliniques et économiques que provoquent les infections dues aux autres herpesvirus chez les bovins.

Les autres agents herpétiques engendrent des troubles qui sont, certes moins fréquents, mais néanmoins conséquents pour les éleveurs qui y sont confrontés.

Le virus herpétique de type 2 est reconnu comme étant l'agent responsable de la Thélite ulcérate herpétique chez les bovins. Ceux-ci présentent alors des lésions ulcéreuses au sein du tégument mammaire qui aboutissent à la survenue de mammites, d'où une perte économique laitière non négligeable. Le traitement est presque essentiellement prophylactique et repose sur l'éradication des insectes vecteurs potentiels du virus. En outre, les mesures sanitaires consistent en l'application des diverses recommandations au moment de la traite. Le pharmacien saura, face à la demande, conseiller l'application sur les trayons crevassés, de divers topiques afin de favoriser la cicatrisation de l'ulcère.

Par ailleurs, l'infection engendrée par le virus herpétique de type 3 est rare mais semble néanmoins redoutable pour les bovins. D'ailleurs, sa dénomination « fièvre catarrhale maligne des bovins » montre bien la gravité de cette affection. L'animal contaminé présente tout un panel de symptômes brutaux (fièvre, altération de l'état général, atteinte des muqueuses buccale, pituitaire, oculaire, ainsi qu'un dysfonctionnement des fonctions digestive et rénale). Le taux de mortalité est d'autant plus inquiétant que les éleveurs qui y font face sont dépourvus de tout traitement efficace, la seule solution étant de séparer les élevages ovins et bovins, l'implication des moutons dans la survenue de cette pathologie chez les bovins ne faisant plus de doute.

Quant à l'entité virale herpétique originale que représente le virus herpétique de type 4, sa clinique semble être tout aussi surprenante que celle du Coryza gangreneux. Elle se caractérise par des affections oculaires, respiratoires, génitales, par des lésions cutanées et par la survenue de Coryza gangreneux. Le traitement est encore bien mal étayé, l'absence de vaccination contraint les éleveurs à ne pratiquer, avec l'aide du pharmacien de campagne, que des soins ponctuels selon les symptômes auxquels ils sont confrontés.

Par conséquent, la prophylaxie de la thélite ulcérate herpétique, du coryza gangreneux ou de la dermite ulcéreuse herpétique ne peut être qu'un ensemble de mesures sanitaires dans le seul espoir de ne pas voir s'étendre l'infection à l'ensemble de tout un cheptel, en attendant impatiemment qu'un protocole de vaccination efficace soit désormais à la disposition des professionnels.

Bibliographie

1. AGUILAR-SETIEN A., PASTORET P-P., SCHOENAERS F.
L'immunité envers le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine.
Ann. Méd. Vét., 1980, 124, 103-122
2. CASTRUCCI G.
A study of a herpesvirus isolated from dairy cattle with a history of reproductive disorders.
Comp.Immunol.Microbiol.Infect.Dis., 1986, 9, 13-21
3. CASTRUCCI G.
A study of the pathogenesis of bovid herpesvirus 4 in calves
Vet . Med., 1987, 34, 473-479
4. DUBUISSON J.
Infection expérimentale de taureaux par injection intratesticulaire d'une souche de bovid herpesvirus 4 isolée d'un cas d'orchite.
Ann.Méd.Vét., 1987, 131, 37-48
5. DUBUISSON J.
Intervention du complément dans la neutralisation du Bovid herpèsvirus de type 4
Ann.Méd.Vét., 1987, 131, 69-73
6. DUBUISSON J.
Neutralization of bovine herpesvirus 4 by pairs of monoclonal antibodies raised against two glycoproteins and identification of antigenic determinants involved in neutralization
J.Gen.Virol., 1990, 71, 647-653
7. EDINGTON N., PATEL JR.
The location of primary replication of the herpesvirus of bovine malignant catarrhal fever in rabbits.
Vet. microbiol., 1981, 6, 107-112
8. EUGSTER AK.
Isolation of bovine herpesvirus 3 from diarrheic feces
Vet.Microbiol., 1978-79, 3, 199-204

9. EVERMANN JF., HENRY BE.

Herpetic infections of cattle: a comparison of bovine cytomegalovirus and infectious bovine rhinotracheitis.

Compendium Cont. Education, food animals, 1989, 11, 205-215

10. FONTAINE M.

Formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène.

Vade-Mecum du Vétérinaire, Ed Vigot, 1987, 1103-1114

11. GIBBS EPJ., COLLINGS DF.

Observations on bovine herpes mammillitis virus infections of heavily pregnant heifers and young calves.

Vet. Rec., 1972, 90, 66-68

12. GOURREAU JM., PAULUZZI L.

La thélite ulcérate herpétique des bovins

Le Point Vétérinaire, 1988, 114, 55-68

13. GOURREAU JM. STACHURSKI F.

La fièvre catarrhale maligne des bovins

Le point vétérinaire, 1988, 116, 55-73

14. GOURREAU JM.

Epizootie de la thélite ulcérate herpétique en Haute-Marne.

Le Point Vétérinaire, 1989, 123, 47-19

15. HAMILTON AF.

Account of three outbreaks of malignant catarrhal fever in cattle in the Republic of Ireland.

Vet. Rec., 1990, 127, 231-232

16. HUCK RA., SHAND A., ALLSOP PJ., PATERSON AB.

Malignant catarrhal of deer.

Med. Rec., 1961, 73, 457-465

17. HURAUX JM, NICOLAS JC, AGUT H.

Virologie

Paris, Ed Flammarion, Médecine et Sciences, 1985, 68-72

18. KOKLES R.

La rhinotrachéite infectieuse et l'exanthème coïtal des bovins.
In : Traité des maladies à virus des animaux/ sous la direction de
RÖRHER H.

Paris : Ed. Vigot, 1971, partie spéciale 2, 885-944

19. LABORDE M.

Du Coryza gangreneux dans les bêtes à cornes
Rec. Méd. Vét., 1830, 7, 76-89

20. LENIHAN P., O'CONNOR M., WEAVERS ED., POWER EP.

The isolation of bovine herpes virus 2 from three outbreaks of
mammillitis in Ireland

Irish vet., 1985, 39, 33- 36

21. LETCHWORTH GJ., CARMICHAEL LE., GREISEN HA.

Sensitivity of bovid herpes virus 2 replication to temperatures
found in the natural host

Arch. Virol., 1982, 73, 273-286

22. MARTIN WB.

Virus diseases of the bovine teat

Congress on diseases of cattle in Netherlands

1982, 2, 943-949

23. MOHANTY SB., HAMMOND RC., LILLIE MG.

A new bovine herpesvirus and its effect on experimentally
infected calves.

Arch. Gesamt.Virusforsch., 1971, 34, 394-395

24. MOUSSA A.Y., FEDIDA M., MILLET A., ARNAUD G, LECOMTE JP.

Etude clinique et virologique de cas de thélite ulcérationnelle bovine,
apparus dans l'Orne en 1981.

Rec. Méd. Vét., 1982, 158, 197-203

25. OSORIO FA., REED DE.

Experimental inoculation of cattle with bovine herpesvirus 4

Vet. Res., 1983, 44, 975-980

26. OSORIO FA., ROCK DL., REED DE.
Studies on the pathogenesis of a bovine cytomegalo-like virus in an experimental host.
J. Gen. Virol., 1985, 66, 1941
27. PASTORET PP., GOVAERTS A., BAZIN H.
Immunologie animale
Flammarion, 1990, 13-25, 131-140, 143-146
28. PERRIN PY.
La Rhinotrachéite bovine infectieuse, incidence dans l'est de la France.
Thèse : pharmacie Nancy 1, 1993, 34-52
29. PIERCY SE.
Studies in bovine malignant catarrh ; Experimental infection in cattle.
Brit. Vet., 1952, 108, 214-220
30. PLOWRIGHT W.
Malignant catarrhal fever.
Vet. Med., 1968, 152, 795-804
31. PLOWRIGHT W.
Malignant catarrhal fever virus : a lymphotropic herpesvirus of ruminants in Latent herpesvirus infections in veterinary medicine.
Martinus Nijhoff publishers, 1984, 279-305
32. PLOWRIGHT W.
Le coryza gangreneux.
Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 1986, 5, 919-937
33. REID HW., BUXTON D., BERRIE E., POW L., FINLAYSON J.
Malignant catarrhal fever.
Vet. Rec., 1984, 114, 581-583
34. RINJARD P.
Contribution à l'étude expérimentale du Coryza gangreneux.

Conditions de conservation du virus
Rec. Vet. Med., 1935, 111, 391-406

35. ROSSITER PB., MUSCHI EZ., JESSET DM.
Antibodies to malignant catarrhal fever virus antigens in the sera
of normal and natural infected cattle in Kenya.
Res. Vet. Sci., 1980, 29, 235-239

36. SELMAN IE., WISEMAN A., WRIGHT NG., MURRAY M.
A clinicopathological study of bovine malignant catarrhal fever
in Great Britain
Vet. Rec., 1974, 94, 483-490

37. SELMAN IE., WISEMAN A., WRIGHT NG., MURRAY M.
Transmission studies with bovine malignant catarrhal fever.
Vet. Rec., 1978, 102, 252-257

38. STRAVERS PJ., VAN BEKKUM JC.
Isolation of malignant catarrhal fever virus from an european
bison.
Res. vet. Sci., 1979, 26, 165-171

39. THIRY E.
Bovine herpesvirus 4 infections of cattle
Kluwer academic publishers, 1989, 96-115

40. TURNER AJ., KOVESDY L., MORGAN IR.
Isolement et caractéristiques du virus herpétique de type 2 et sa
pathogénicité sur les bovins.
Rec. Med. Vet 1976, 52, 166-169.

41. WAN SK., CASTRO AE., FULTON RW.
Effect of interferons on the replication of alcephine herpesvirus
of malignant catarrhal fever.
Wildlife dist., 1988, 24, 484-49

42. WELLEMANS G.
Symptomatologie variée apparaissant lors de métrites
chroniques associées à un virus herpétique chez les bovins.
Ann. Med. Vét., 1984, 128, 65-74

43. WESTBURY HA.

Infection of sheep and goat with bovid herpes virus 2

Res. Vet. Sci., 1981, 31, 353-357



DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par Mme DURAND-CHIARUZZI Sophie</p> <p><u>SUJET :</u></p> <p>Les infections par les herpès virus 2, 3 et 4 chez les bovins</p> <p><u>JURY :</u></p> <p>M. L. SCHWARTZBROD, Professeur M. JM. BARADEL, Docteur ès-Sciences Pharmaceutiques M. T. VILLARD, Docteur vétérinaire</p>	<p>Vu, Nancy, le 28/3/00</p> <p>Le Président de thèse,</p>  <p>L. SCHWARTZBROD, Professeur</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le</p> <p>Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy I</p>  <p>Chantal FINANCE</p> 	<p>Vu, Nancy, le 3 avril 2000 n° 751</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I</p> 

N° d'identification : PHN 2000 / no 19

LES INFECTIONS PAR LES HERPES VIRUS DE TYPE 2, 3 ET 4 CHEZ LES BOVINS

Thèse soutenue le 05 Mai 2000

Par Mme DURAND - CHIARUZZI Sophie

RESUME :

Après un succinct rappel sur la biologie des herpès virus ainsi que sur la réponse immunitaire à l'égard de ces derniers, sont étudiés successivement les herpès virus de type 2, 3 et 4 responsables respectivement de la Thélite ulcérateive herpétique, de la Fièvre catarrhale maligne et de la Dermite ulcéreuse chez les bovins.

Pour chacun de ces virus, cette étude rappelle l'épidémiologie, la physiopathologie et les différents signes cliniques qui sont rencontrés chez ces animaux.

Sont ensuite abordés les problèmes liés à l'établissement du diagnostic, de la thérapeutique et de la prophylaxie de ces infections .

MOTS CLES : Bovins – Herpès virus – Thélite – Fièvre catarrhale – Dermite –
Prophylaxie

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. SCHWARTZBROD, Professeur	Virologie - Immunologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
M. BARADEL , Docteur ès-Sciences Pharmaceutiques		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes :

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène / Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle