

1. Facteurs prédisposants à une infection virale fœtale

➤ Immunité maternelle [MACLACHLAN *et al.*, 2000]

Dans le cadre de toute infection virale, le virus doit bien évidemment infecter la mère avant d'atteindre le fœtus. La virémie maternelle est un pré requis indispensable car le risque de transmission transplacentaire est souvent proportionnel à la charge virale de la mère. Les mères immunologiquement naïves semblent plus prédisposées à la transmission du virus à leur fœtus car une première infection confère une immunité protectrice par la suite. Les femelles nullipares sont donc plus à risque avec des infections enzootiques tandis que les animaux gestants de tout âge seront sensibles à toute épizootie.

➤ Ontogenèse de l'immunité fœtale [OSBURN, 1994 ; MACLACHLAN *et al.*, 2000]

Le placenta de type syndesmochorial des grands animaux domestiques ne permet pas le passage des immunoglobulines, le fœtus est donc agammaglobulinémique. Le transfert de l'immunité maternelle passive ne se fera donc qu'à la naissance et uniquement par le biais du colostrum.

Le fœtus est capable d'acquérir une réponse immunitaire (humorale et cellulaire) active contre de nombreux agents. L'immunité à la fois innée (cytokines, complément, fonction phagocytaire) et acquise (humorale et cellulaire) se développe séquentiellement chez le fœtus au cours de la gestation. C'est en général seulement au bout de 175 jours que les anticorps neutralisants apparaissent chez le fœtus du veau. Il en résulte que toute infection antérieure à cette période implique une réplication virale sans aucune résistance du système immunitaire. A la naissance, les veaux ont un système immunitaire qui, bien qu'encore immature, est déjà fonctionnel mais dont la compétence ne sera acquise que 4 à 6 semaines ou plus après la naissance.

L'utérus gestant permet en général au fœtus de se développer dans un environnement stérile. Toutefois si un virus traverse le placenta, le fœtus encourt un grand risque du fait de la lenteur de la mise en place de l'immunité acquise. Ainsi, le virus peut causer de grands dommages avant la clairance immunitaire.

➤ Stade de gestation [OSBURN, 1994 ; MACLACHLAN *et al.*, 2000]

La sensibilité du conceptus est souvent inversement proportionnelle à l'âge. Les agents tératogènes exercent en général leur effet sur une fenêtre réduite de sensibilité et bien souvent l'embryon y est sensible lors de l'organogenèse. A ce stade, de nombreuses populations de cellules souches se divisant rapidement sont présentes et celles-ci sont fragiles et très sensibles aux infections virales. Le fœtus en développement est également une cible privilégiée de par les cellules immatures en développement de son système nerveux.

La transmission verticale de la FCO durant les 10 premiers jours de gestation est peu probable [BOWEN *et al.*, 1983]. En effet, l'embryon n'est encore pas éclos chez les bovins à ce stade et est donc encore protégé par la zone pellucide (qui, comme nous l'avons vu dans le cas du transfert embryonnaire, est une protection efficace contre les pénétrations virales).

Le virus de la FCO est un excellent modèle pour l'étude de la tératogenèse viro-induite car il y a une réelle liaison entre le moment de l'infection fœtale et les effets produits : on peut avoir des morts fœtales suivies de résorption ou d'avortement, de retards de croissance, des malformations congénitales ou aucune anomalie évidente, en fonction du moment de survenue de l'infection.

2. Passage transplacentaire

Le passage ou non du virus par voie transplacentaire et les effets qui s'ensuivent semblent influencés par de nombreux facteurs (source et sérotype viral, espèce cible, environnement, interaction avec d'autres agents, âge du fœtus) [ROEDER *et al.*, 1991].

L'infection transplacentaire se produisait rarement avec les sérotypes étudiés [DECLERCQ *et al.*, 2008]. Dans les zones d'infection enzootique, la proportion de veaux infectés pendant la gestation était d'ailleurs négligeable ou nulle [MACLACHLAN, 1994 ; MACLACHLAN *et al.*, 2000]. Toutefois, il semble y avoir de plus en plus de preuves que certaines nouvelles souches de virus FCO semblent avoir un tropisme pour les utérus gravides et infectent l'embryon et le fœtus [WALDVOGEL *et al.*, 1992ab]. La placentation syndesmochoriale permet le transfert du sang et des composants plasmatiques au fœtus en développement. Comme le virus de la FCO est associé aux monocytes, lymphocytes et érythrocytes, cette placentation qui favorise les hématomes représente un milieu idéal pour le

transfert de l'infection. Le virus pourrait passer le placenta via des monocytes infectés ou par l'infection de cellules du trophoblaste [OSBURN, 1994].

L'infection fœtale par franchissement de la barrière placentaire se produit notamment avec les virus adaptés *in vitro* sur culture cellulaire. Ce passage sur culture augmente considérablement la capacité des virus à traverser le placenta ; la plupart des vaccins vivants atténués se composent ainsi de souches de FCO potentiellement à l'origine d'infections congénitales. La première constatation que les vaccins à base de virus vivant atténué causaient des infections congénitales a été rapportée au début des années 50 quand des brebis gestantes ont été vaccinées contre la FCO en Californie. Le résultat était la naissance d'agneaux avec des déficits neurologiques graves. Dans la littérature, on retrouve cette transmission transplacentaire avec des souches vaccinales contre les sérotypes 10, 11, 13 et 17 adaptées en culture cellulaire [BELBIS *et al.*, 2010].

Les lésions observées *in vivo* sur les fœtus ou les veaux infectés *in utero* par le virus de la FCO se rapprochent de celles observées lors d'utilisation de ces vaccins. Une telle contamination avait pu être mise en évidence lors d'infection expérimentale mais rarement en cas d'infection naturelle [MACLACHLAN *et al.*, 2000; MACLACHLAN *et al.*, 2009].

Toutefois des vaches infectées par le sérotype 11 (également adapté sur culture cellulaire), à 40 ou 60 jours de gestation, ont délivré des veaux normaux sans qu'aucune infection transplacentaire ne soit constatée [ROEDER *et al.*, 1991].

Il a également été montré expérimentalement que des souches virales sauvages telles que le sérotype 11 UC-2 ont une extrêmement faible, voire une incapacité totale, à proliférer et causer des infections congénitales tandis que la souche UC-8 est très pathogène pour le fœtus de veau en développement et pour le souriceau nouveau-né. Aucune de ces souches virales ne cause pourtant de maladie clinique chez les moutons, vaches ou souris adultes [WALDVOGEL, 1992b].

Le sérotype 8, quant à lui, a encore une fois, lors de la récente épidémie en Europe, été à contre-courant des constatations habituelles. En effet, dès septembre 2007, deux veaux nés de mères infectées naturellement par le sérotype 8 du virus de la FCO ont été détectés positifs au test ELISA de compétition (détectant des anticorps dirigés contre la protéine structurale VP7) et positifs au test RT-PCR détectant l'ARN viral et ce, avant la prise de colostrum [THIRY *et al.*, 2008]. Ainsi que l'ont démontré par la suite plusieurs études de terrain menées lors de l'hiver 2007-2008, le virus de la FCO sérotype 8 peut se transmettre par voie

transplacentaire dans une proportion comprise entre 16% et 33% [DARPEL *et al.*, 2009 ; SANTMAN-BERENDS *et al.*, 2010]. Cette capacité n'a pas été retrouvée avec le sérotype 1 dans une étude en Andalousie. En plus de son émergence tout à fait inattendue bien au Nord des localisations habituelles du virus de la FCO, cette propriété de passage transplacentaire jusqu'alors jamais décrite dans la littérature avec des souches naturelles amène certains auteurs à formuler l'hypothèse que la souche de sérotype 8 apparue en Europe dériverait d'une souche vaccinale [BELBIS *et al.*, 2010].

1. Avortements et mortalité précoce

La mort fœtale ou embryonnaire peut se solder par la résorption, la momification, la macération ou l'avortement [GIVENS et MARLEY, 2008]. L'avortement se définit comme l'expulsion du fœtus avant la fin de la période normale de gestation [RICE et ROGERS (1993)].

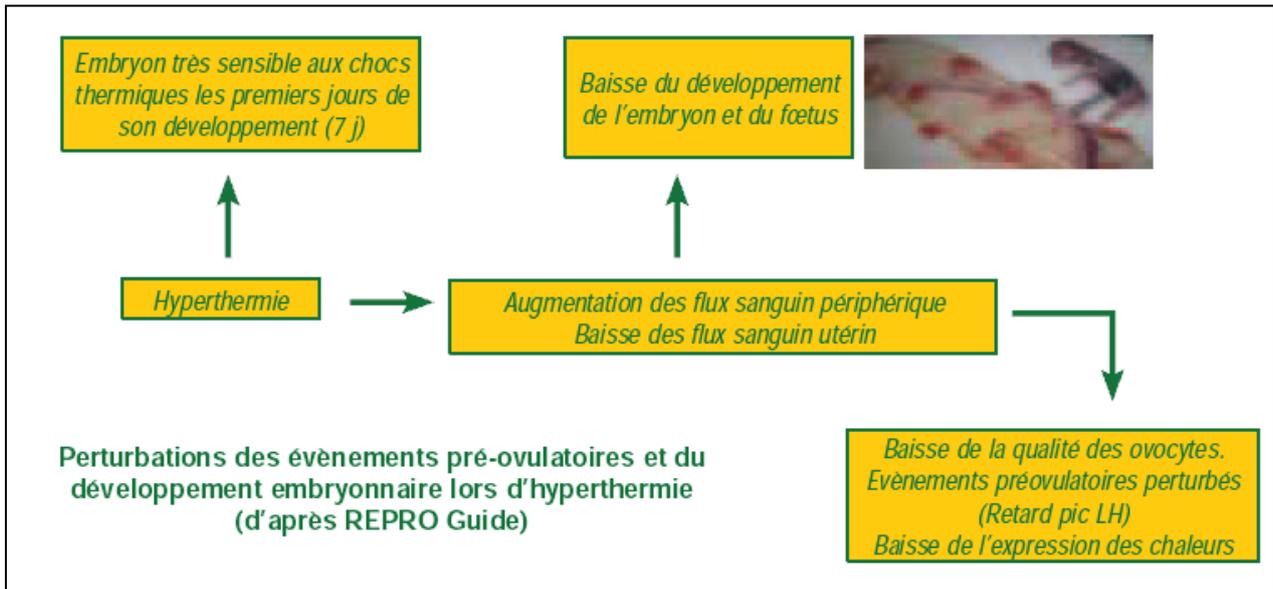
Les virus peuvent entraîner la mort fœtale ou embryonnaire [VANROOSE *et al.* (2000)] :

- indirectement par des effets systémiques via la virémie de la mère,
- directement en affectant le conceptus ou en contaminant l'environnement.

La mortalité embryonnaire causée par les pathogènes est souvent reliée à l'hyperthermie durant l'infection (*cf.* figure 9). Une hyperthermie importante durant le début de la gestation peut provoquer une mort embryonnaire précoce résultant de la dénaturation des protéines embryonnaires. Les prostaglandines peuvent être élevées lors d'états fébriles et donc causer la lutéolyse et ainsi une perte de la gestation. De plus, le stress de l'animal fébrile peut indirectement causer la perte de la gestation par le biais de taux circulants de stéroïdes eux-mêmes anormalement élevés ou par le biais d'une faible réponse immunitaire pour les autres organismes pouvant causer une mortalité embryonnaire.

Figure 9 : Perturbations des événements pré ovulatoires et du développement embryonnaire lors d'hyperthermie.

Source :AUBINEAU (2009)



Un autre mécanisme peut être les effets cytolytiques sur l'embryon éclos associés à la présence du virus dans la lumière utérine.

Le virus de la FCO présente un tropisme pour l'utérus gravide, richement vascularisé. Des lésions vasculaires viro-induites et des hématomes placentaires favorisent les contacts entre les sangs maternel et fœtal. Les atteintes du système reproducteur varient selon les études. Elles dépendent notamment du sérotype et de la souche du virus. Chez la vache, l'infection est associée à :

- l'allongement de l'intervalle vêlage-fécondation (153 au lieu de 112 jours),
- un taux de réussite plus faible à la première IA (22% contre 34%),
- un âge plus élevé au premier vêlage.

Les avortements causés par le virus de la FCO étaient connus pour se produire de manière sporadique [MACLACHLAN *et al.*, 2000]. Expérimentalement, l'infection de vaches gestantes avant la période de gestation et deux semaines après son début ne cause pas de mortalité embryonnaire précoce [OSBURN, 1994]. L'infection expérimentale de vaches gravides aux jours 21 et 30 avec un virus de sérotype 11 n'a pas altéré la poursuite de la gestation. Une infiltration lymphocytaire périvasculaire modérée était observée dans l'ovaire, sans modification au cours de la gestation [THIRY *et al.*, 2008].

Encore une fois, le sérotype 8 a surpris tout le monde de par sa clinique peu commune : de nombreux avortements étaient rapportés chez des vaches infectées par cette souche. Dans les Ardennes, en 2007, des avortements touchant jusqu'à 10% du cheptel en fin de gestation (8-9 mois) ont été rapportés [MAYER *et al.*, 2007]. Les études menées aux Pays-Bas en 2006 ont estimé l'impact de la FCO sur les avortements et la mortalité embryonnaire entre 1 et 2% [MAYER *et al.*, 2007 ; ELBERS *et al.*, 2008].

Il est néanmoins difficile d'attribuer concrètement ces avortements ou mortalités embryonnaires directement au virus de la FCO sur le terrain. En effet, de nombreux autres facteurs (alimentaire, parasitaire, stress...) peuvent être mis en cause. D'après MANIERE (2008), une psychose, consécutive à l'installation de l'épidémie et aux échos faits d'impacts sur la reproduction, a pu être à l'origine de répercussions sur le suivi des accidents de la reproduction. Cela a pu entraîner une forte augmentation des déclarations d'avortements ainsi que de nombreuses demandes de testage des taureaux reproducteurs. Par exemple dans la Nièvre, on a assisté à un quasi doublement des déclarations d'avortement (878 en 2006/2007 contre 1680 en 2007/2008) dans tout le département qui n'était pourtant qu'en partie touché par la FCO. Si une partie de l'augmentation est probablement imputable à la FCO, le département se trouvait au front de l'épizootie à ce moment (au nord 90% des brouards étaient séropositifs contre 10% seulement au sud). Des biais doivent donc être recherchés : dans ce contexte d'interrogations et d'inquiétudes, des avortements que les éleveurs avaient l'habitude de ne pas déclarer l'ont été, et d'autant plus si des indemnités étaient prévues.

Une étude cherchant à s'appuyer sur des données comparables a été menée par l'Institut de l'Élevage sur l'épizootie de 2007. En s'appuyant sur les bases de données (base de données nationale d'identification (BDNI), SIG et base des foyers de FCO déclarés) de 2007 par rapport à 2006, une extrapolation a été proposée en tenant compte du nombre de veaux attendus habituellement (7 millions) dans les élevages français. Celle-ci a permis d'arriver à la conclusion que les pertes de veaux, la perte des mères et les échecs de reproduction liés à la FCO ont eu comme conséquence 20 923 veaux manquants en élevage laitier et 40 572 en élevage allaitant. Les veaux estimés manquants à cause de la FCO représenteraient environ 1% du cheptel [MOUNAIX *et al.*, 2008].

Toujours dans cette étude, lors d'enquêtes réalisées dans des élevages foyers du Nord et de l'Est de la France, les éleveurs ont constaté une augmentation des avortements durant le dernier semestre 2007, soit chez des vaches en fin de gestation pour des vêlages d'automne, soit pour des femelles en début de gestation mises à la reproduction durant ce semestre. Le taux d'avortements supplémentaires attribués à la FCO a pu être estimé à 4% en élevage laitier et 3% en élevage allaitant. Il s'agit d'une proportion d'avortements supplémentaires à rajouter au taux d'avortements « normal » de 2% [MOUNAIX *et al.*, 2008].

Au cours de la saison de vêlages 2007/2008, en Belgique, près de 40% des fœtus avortés (et dont la mère avait présenté des symptômes de FCO pendant la gestation) étaient viropositifs envers la FCO ; et même lorsque la mère n'avait présenté aucun signe clinique associé à la FCO pendant la gestation, l'ARN viral était retrouvé chez près de 18% des avortons [BELBIS *et al.*, 2010]. L'augmentation de la mortalité fœtale chez les bovins a également été rapportée en Belgique [MEROCC *et al.*, 2009].

2. Cas du nouveau-né infecté *in utero*

Les virus sont connus pour être à l'origine de tératogénèse (c'est-à-dire la genèse d'organes anormaux lors de la croissance fœtale au cours de la gestation). Lorsque les souches virales de la fièvre catarrhale ovine ont la possibilité de traverser le placenta et d'atteindre le fœtus, il est possible qu'elles entraînent des malformations fœtales. Ces cas sont sporadiques et étaient surtout, jusqu'à récemment, uniquement décrits chez les veaux dans des pays tels que l'Afrique du Sud et les Etats-Unis (de par l'utilisation de vaccins vivants atténués). L'arrivée du sérotype 8 en Europe et sa capacité peu commune à traverser la barrière placentaire ont entraîné des conséquences cliniques chez des veaux infectés *in utero* relativement fréquentes pour cette maladie. En témoignent notamment les nombreuses hydranencéphalies constatées aux Pays-Bas lors de l'épidémie de 2007 [WOUDA *et al.*, 2008].

a. Anomalies nerveuses

Le virus présente en particulier un tropisme nerveux chez le fœtus [OSBURN, 1994]. Le type d'atteinte est associé au stade de gestation auquel a lieu l'infection (*cf.* tableau 2) [MACLACHLAN et OSBURN, 1983 ; WALDVOGEL *et al.*, 1992ab ; MACLACHLAN *et al.*, 2009].

Tableau 2 : Manifestations chez le veau en fonction de la date de l'infection fœtale par le virus de la FCO.

D'après THIRY et al. (2008) ; MACLACHLAN et al. (2000), WALDVOGEL et al. (1992b)

Date de l'infection fœtale en jours de gestation	Conséquences
Avant 70 jours	Mortalité embryonnaire ou fœtale
70 à 85 jours	Malformation du système nerveux central (SNC) (hydranencéphalie, hypoplasie cérébelleuse plus rare) Avortement ou naissance de veaux non viables (graves troubles du comportement => décès rapide/ nécessité euthanasie)
85 à 125 jours	Encéphalopathies cavitaires Avortement ou naissance avec troubles du comportement variables
à partir de 125 jours	Hydranencéphalie précédée d'une sévère encéphalite nécrosante
Près du terme	Encéphalite modérée, absence de malformations Veau viable (virémique à la naissance)

➤ Lésions

La sensibilité au virus en fonction de l'âge est déterminée par le développement embryonnaire du système nerveux central et notamment par la présence des cellules souches à l'origine des neurones et des cellules gliales [MACLACHLAN *et al.*, 2009]. Le virus a un tropisme pour les cellules non différenciées de la plaque sous épendymaire du cortex cérébral lors de l'ontogenèse. A ce stade, les cellules gliales et les précurseurs neuronaux ne sont pas différenciés [OSBURN, 1994].

L'hydrocéphalie congénitale est une anomalie courante. Si elle résulte d'un manque de croissance cellulaire ou d'une nécrose alors que la tension est normale, on parle d'hydranencéphalie. La matière blanche cérébrale est absente et remplacée par une cavité remplie de liquide cébrospinal. La porencéphalie est une lésion d'étiologie similaire mais se manifestant par des lésions cavitaires multifocales apparaissant dans la matière blanche. Cela peut être une lésion survenant tardivement lors de la gestation. Chez les animaux domestiques, ces lésions sont souvent causées par une infection virale *in utero* du fœtus (par la FCO mais aussi la BVD, le virus Akabane, la Border Disease...). L'hypoplasie cérébelleuse est le résultat d'un arrêt du développement du fœtus (allant d'une hypoplasie à une aplasie en fonction de l'âge et de la durée de l'atteinte). La FCO peut causer une hypoplasie cérébelleuse chez les veaux (mais cela reste tout de même beaucoup plus rare que l'hydranencéphalie) [WASHBURN et STREETER, 2004].

Le souriceau nouveau-né a montré son utilité en tant que modèle expérimental pour étudier la pathogénie des lésions neurologiques qui se développent chez les veaux [NARAYAN et JOHNSON, 1972]. Des souches (génétiquement différentes) de sérotype 11 (identifiées UC-2 et UC-8, isolées respectivement d'un veau et d'un cerf) ont révélé des propriétés différentes lorsqu'elles ont été inoculées à des souriceaux BALB/c nouveaux nés. Cette étude nous montre que si l'on peut s'attendre à différentes manifestations en fonction des sérotypes, il peut aussi y avoir au sein même de ceux-ci des différences de pathogénicité en fonction des variations génomiques. Les lésions étaient les mêmes que celles observées chez les veaux et agneaux. Le virus infectait préférentiellement les cellules indifférenciées. Ces cellules sont multipotentes et cela peut inclure la capacité d'adsorber ou répliquer le virus. Le virus peut y entraîner des changements cytolytiques à l'origine de nécrose.

MACLACHLAN et OSBURN (1983) ont cherché à reproduire expérimentalement les hydranencéphalies induites par le virus de la FCO. Ils ont pour cela acquis neuf vaches en début de gestation pour lesquelles ils se sont assurés de l'absence d'infection par le virus de la FCO (par recherche du virus et d'anticorps). Le stade de la gestation a été déterminé par palpation transrectale. Sept fœtus ont été inoculés avec du sérotype 10 adapté en culture de cellule à 125 jours de gestation. Deux fœtus ont été gardés en témoin.

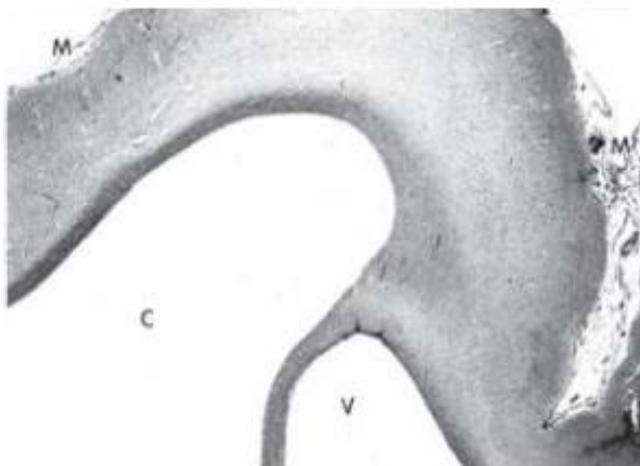
Sept de ces fœtus ont été ensuite récupérés par le biais d'une césarienne à différentes dates : cinq fœtus récupérés respectivement 4, 8, 12, 20 et 50 jours post inoculation (PI) et les deux témoins à respectivement 20 et 50 jours PI. Les deux dernières gestations ont été menées à terme mais les veaux ont été empêchés de téter.

A chaque date de prélèvement des échantillons de sang et de sérum ont été prélevés pour rechercher le virus ou des anticorps dirigés contre lui. Tous les fœtus inoculés avec du virus étaient effectivement infectés : le virus a été retrouvé chez tous les fœtus prélevés avant terme et des anticorps ont été trouvés chez les veaux nés à terme et chez les fœtus prélevés 20 et 50 jours PI. Ni virus ni anticorps n'ont été retrouvés chez les veaux témoins.

Au moment du sacrifice, tous les veaux étaient macroscopiquement normaux. Les deux veaux nés à terme étaient capables de se tenir debout et de marcher et les deux avaient des réflexes de succion bien développés.

Tous les cerveaux fœtaux étaient extrêmement friables mais seuls les cerveaux des veaux à terme avaient des lésions évidentes macroscopiquement : les hémisphères cérébraux ne consistaient plus qu'en des poches remplies de liquide délimitées par un fin parenchyme. Celui-ci était quasi transparent par endroit et dans d'autres régions présentait des kystes liquidiens (*cf.* figure 10). Ces deux lésions étaient plus évidentes en partie rostrale. Dans les deux cerveaux, le *septum pellucidum* était toujours présent mais extrêmement fin. D'autres structures comme les lobes olfactifs, le ganglion basal, l'hippocampe, le thalamus, les collicules, l'hypophyse et le cervelet paraissaient normaux.

*Figure 10 : Coupe histologique d'un cerveau hydranencéphale.
Source MACLACHLAN et OSBURN (1983).*



M =méninges
C = kystes sous corticaux
V= ventricules

A l'examen histologique, les deux veaux témoins étaient normaux avec les quatre zones du SNC embryonnaire (ventriculaire, subventriculaire, marginale et intermédiaire) bien développées. La plaque corticale (jonction entre zone marginale et intermédiaire) contenait de nombreux neurones. La zone subventriculaire était plus proéminente chez le fœtus 20 jours PI et la zone intermédiaire contenait plus de cellules migratrices.

Pour ce qui est des fœtus infectés :

- Les fœtus prélevés à 4 et 8 jours PI présentaient uniquement quelques agrégats de cellules mononucléées dans les méninges. Les quatre zones du SNC étaient présentes et on trouvait des cellules dans la plaque corticale. Quelques vagues de cellules migratrices étaient présentes dans la zone intermédiaire ;
- Le fœtus sacrifié à 12 jours avait une encéphalite nécrosante sévère et une méningite non suppurée. De petites lésions cavitaires étaient disséminées dans les hémisphères cérébraux, avec une plus grande fréquence dans la partie rostrale et souvent dans la zone intermédiaire voire dans la plaque corticale et occasionnellement dans la zone subventriculaire. Les marges de ces cavités étaient délimitées par des cellules nécrotiques. Les cavités contenaient des débris nécrotiques, des érythrocytes extravasés et de nombreux macrophages (dont beaucoup étaient emplis d'érythrocytes). A quelques endroits des vaisseaux étaient obstrués par des thrombi. De nombreuses cellules des zones subventriculaires et intermédiaires étaient nécrotiques. Les vaisseaux cérébraux étaient proéminents du fait de cellules endothéliales augmentées de taille. Des hémorragies et parfois des phagocytoses érythrocytaires étaient visibles autour des sites vasculaires. Le rhombencéphale, le diencéphale et le mésencéphale étaient moins touchés ;
- Le fœtus sacrifié à 20 jours PI avait également une encéphalite nécrosante et une méningite non suppurée. De discrètes petites cavitations étaient présentes dans la zone intermédiaire. De plus quelques microcavités étaient présentes à la fois dans les zones intermédiaires et subventriculaires, parfois même coalescentes. Les débris dans les zones étendues de nécrose étaient souvent minéralisés. On retrouvait toujours de nombreuses cellules nécrotiques disséminées dans les zones subventriculaires et intermédiaires. L'infiltration méningée par les mononucléaires était plus importante que chez le fœtus sacrifié au jour 12 PI ;

- Le fœtus sacrifié à 50 jours PI n'avait aucune lésion cérébrale significative bien que du virus soit retrouvé dans de nombreux tissus mais pas dans le cerveau du fœtus. Il est possible que la datation de la gestation ait été fautive et que l'inoculation virale ait été faite sur un fœtus plus âgé. Elle n'a donc pas entraîné d'hydranencéphalie. La datation par manipulation transrectale n'est pas forcément des plus précises.

L'hydranencéphalie semble induite par le virus de la FCO par le biais de deux processus :

- Tout d'abord les larges cavités contenant des débris nécrotiques ressemblent à des zones d'infarctus. Elles se retrouvent chez les veaux nés à terme sous la forme de kystes ;
- Ensuite, les nombreuses microcavitations diffuses des zones intermédiaires et subventriculaires, qui se forment à proximité les unes des autres, entraînent l'« effondrement » de ces zones. Cette destruction tissulaire au sein du cerveau induit la dilatation passive des ventricules latéraux. Ces cavitations sont vraisemblablement causées par des nécroses cellulaires individuelles éparses causées par le virus et avaient déjà été soupçonnées dans l'étude réalisée chez les souris [NARAYAN et JOHNSON, 1972].

De nombreuses lésions retrouvées chez les fœtus sacrifiés à 12 et 20 jours PI suggèrent également l'hypothèse que des lésions vasculaires peuvent être responsables de certains foyers de nécrose même s'il est difficile de comprendre pourquoi elles n'ont d'effet qu'à ce stade et que dans les parties rostrales du cerveau.

Dans le cas de veaux infectés à 125 jours *in utero*, il s'agit donc d'une hydranencéphalie consécutive à une porencéphalie de type I. Elle est causée par des lésions vasculaires et implique une nécrose du parenchyme à cause de l'ischémie et donc une cavitation du tissu cérébral affecté.

Lors d'hydranencéphalie consécutive à une infection entre 70 et 85 jours de gestation, il s'agit plutôt d'une porencéphalie de type II (souvent décrite lors d'infection virale). En effet, dans ce cas, les précurseurs gliaux et neuronaux sont détruits avant leur migration

nécessaire à la formation des hémisphères cérébraux. Ceux-ci ne se forment donc pas et les ventricules se dilatent dans l'espace inoccupé. Comme les précurseurs neuronaux et gliaux sont présents seulement chez les fœtus très jeunes (justement entre 70 et 85 jours de gestation), cela implique une infection fœtale en début de gestation. Histologiquement, le cerveau se réduit à des cellules gliales désorganisées avec des dépôts de calcium et des macrophages remplis d'hémosidérine y sont disséminés [VERCAUTEREN *et al.*, 2008 ; WOUDA *et al.*, 2008].

Lors de l'épizootie de 2007 aux Pays-Bas, quelques cas d'hypoplasie cérébelleuse ont été rapportés [WOUDA *et al.*, 2008]. Bien qu'elles soient rares, les lésions cérébelleuses peuvent être diverses et consistent en une aplasie ou une hypoplasie du cervelet. Elles résultent d'une abiotrophie corticale et accompagnent les lésions de l'encéphale déjà citées [MACLACHLAN, 1994].

L'hydranencéphalie est la principale conséquence d'une infection fœtale par le virus de la FCO. Les autres structures sont généralement intactes (tronc cérébral, hypophyse) (*cf.* figures 11 et 12) [BUGHIN *et al.*, 2008 ; WOUDA *et al.*, 2008].

*Figure 11 : A gauche : absence des hémisphères cérébraux chez un veau né à terme.
A droite : le système nerveux central extrait comporte un cervelet.
Source BUGHIN *et al.* (2008)*



*Figure 12 : Hydranencéphalie chez un veau de 6 semaines : le cerveau est totalement absent.
Source VERCAUTEREN et al. (2008)*



➤ Symptômes

La plupart du temps, il est difficile d'établir une cause d'anomalie du système nerveux central congénital uniquement par l'historique et l'examen général et neurologique. Une atteinte cérébrale peut se manifester par divers symptômes : changement de comportement, dépression, convulsion, cécité alors que le réflexe pupillaire à la lumière est normal, absence ou diminution du réflexe de succion, décubitus, opisthotonos, mugissement, bâillement et pousser au mur. Si le cervelet est touché, on pourra observer : une ataxie, des chutes, un opisthotonos, une augmentation du polygone de sustentation, une hypermétrie, une hyper réflexie, une incapacité à se tenir debout, une cécité apparente ou encore un nystagmus. Des pseudos-convulsions peuvent se produire à la suite d'un stimulus [WASHBURN et STREETER, 2004].

Le tronc cérébral (dont le bulbe) intact explique la survie des veaux hydranencéphales. En effet, celui-ci est le siège des centres régulateurs de fonctions vitales relativement autonomes (comme la respiration, l'activité cardiaque et circulatoire). En effet, chez les animaux, des territoires assez étendus du cerveau peuvent disparaître sans que la viabilité à court terme de l'individu ne soit altérée alors que des lésions ou destructions de zones très

localisées du bulbe entraînent le plus souvent la mort immédiate. Les veaux sont généralement euthanasiés pour des raisons de bien-être [BUGHIN *et al.*, 2008].

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sur le terrain sont [WOUDA *et al.*, 2008]:

- Des anomalies du comportement avec des veaux « mous »,
- Des postures anormales avec déformation des membres,
- Une démarche anormale (marche en cercle...),
- Un opisthotonos,
- Une cécité,
- Une incapacité à se tenir debout.

L'ensemble des comportements manifestés par ces veaux « mous » (hébétude, hypoactivité, cécité, absence de réflexe de succion) a été dénommé « dummy syndrom » dans la littérature (qui peut se traduire par « syndrome veau idiot » en français). Ce syndrome est le reflet des lésions encéphaliques précédemment citées. On retrouve généralement à l'autopsie de ces veaux une hydranencéphalie (ou au moins des lésions cavitaires) [VERCAUTEREN *et al.*, 2008 ; BUGHIN *et al.*, 2009].

b. Anomalies oculaires

Depuis 2007, une trentaine d'éleveurs/vétérinaires ont rapporté une anomalie de la cornée chez des veaux nouveau-nés (moins de trois jours). Ceux-ci présentent un œdème cornéen bilatéral (donnant à l'œil un aspect bleuâtre d'où la dénomination « œil bleu ») et une légère conjonctivite. Les tests à la fluorescéine sont négatifs (indiquant un épithélium cornéen intact) et aucun blépharospasme n'est noté. La vision est conservée, bien que potentiellement amoindrie, car les veaux gardent un comportement normal [HOLZHAUER et VOS, 2009].

Les tests pour le BVD, *Moraxella bovis* et *Mycoplasma sp.*, étaient négatifs. Toutes les mères des veaux infectées en étaient à leur dernier tiers de gestation quand la FCO a été introduite dans le troupeau. Les tests PCR pour la FCO étaient positifs pour 9/10 veaux avec un œdème cornéen et 1/5 veaux sans œdème. La relation entre PCR positive et la présence d'un œdème cornéen est statistiquement significative. Quand la PCR des veaux était positive,

les mères étaient aussi positives en PCR et sérologie. Au contrôle par téléphone 6 mois plus tard de 10 veaux, seuls 8 d'entre eux avaient gardé une petite tache blanche sur la cornée mais ils étaient sinon tous en parfaite santé et la vision semblait normale [HOLZHAUER et VOS, 2009].

On peut supposer que l'œdème est causé par une infection *in utero* par le virus de la FCO suivie d'une immunisation passive colostrale pendant les premiers jours *post partum*. Après l'absorption des anticorps, des immun-complexes peuvent se déposer dans les sites de prédilection du virus (organes épithéliaux tels les yeux et les reins). Ceux-ci vont attirer des neutrophiles et diverses enzymes dans la cornée, entraînant le blanchiment de son épithélium. Le faible taux d'incidence d'anomalies oculaires chez les bovins associée à la FCO (25 à 30 rapports aux Pays-Bas) est en liaison avec le faible taux d'infection intra-utérine [HOLZHAUER et VOS, 2009 ; MACLACHLAN *et al.*, 2009].

c. Autres anomalies

D'autres anomalies, plus anecdotiques, ont déjà été décrites chez des veaux nouveau-nés infectés *in utero* [LUEDKE *et al.*, 1977] :

- arthrogrypose,
- prognathie,
- brachygnathie,
- tissu gingival excessif,
- atélectasie pulmonaire et hémorragie muqueuse trachéale,
- pétéchies sur la muqueuse abomasale et hémorragies sur la muqueuse ruminale,
- ulcères palatins ou de la muqueuse buccale.

De toutes les répercussions fœtales et embryonnaires possibles du virus de la FCO, l'hydranencéphalie reste la plus fréquemment observée [MACLACHLAN *et al.* (2000)]. Les avortements eux-mêmes sont moins fréquents que la tératogénèse. Ils ne sont de plus pas toujours directement liés au virus lui-même et une grande part résulte de conséquences indirectes de l'infection : hyperthermie, stress maternel....

- Le virus de la FCO peut-il engendrer des veaux Infectés Permanents Immunotolérants (IPI) ?

La capacité du virus à franchir la barrière placentaire amène une question : comme dans le cas du virus de la BVD (Bovine Viral Diarrhea), cette capacité amène-t-elle à la naissance de veaux IPI ?

Comme déjà évoqué en introduction du paragraphe IV.B., dans les années 70 des études américaines avaient fait mention de veaux issus de vaches infectés qui étaient immunotolérants et virémiques persistants et qu'un des mâles parvenu à l'âge adulte avait excrété du virus dans son sperme et engendré 12 veaux infectés permanents [WRATHALL *et al.*, 2006].

Toutefois, aucune autre étude n'a jamais corroboré ces faits ensuite et plusieurs données épidémiologiques vont même à l'encontre de cette hypothèse [ROEDER *et al.*, 1991 ; OSBURN, 1994 ; MACLACHLAN, 2004 ; WRATHALL, 2006 ; DARPEL *et al.*, 2009]. Dans une étude récente portant sur 123 veaux nouveau-nés [DE CLERCQ *et al.*, 2008], 3 veaux ont présenté un caractère « immunotolérant » vis-à-vis du virus de la FCO à la suite d'une transmission transplacentaire (sérologie négative associée à une PCR positive). Cependant, ces veaux ne correspondent pas aux caractéristiques des IPI observés lors d'infection par le virus du BVD. Dans le cas des IPI pour le virus BVD, les charges virales déterminées par RT-PCR sont très fortes alors qu'elles sont faibles dans le cas du virus FCO. De plus, ces animaux se sont négativés en PCR un mois après leur naissance, la prise colostrale ayant sûrement permis l'élimination du virus. Il s'agit donc plutôt du résultat d'une infection en fin de gestation.

Il est donc largement admis que les IPI FCO n'existent pas.

Tous ces problèmes de reproduction engendrés par la FCO ont de gros impacts économiques sur l'élevage. En effet, des coûts additionnels ont été occasionnés, notamment pour évaluer la fertilité des mâles ou encore suivre la gestation des femelles. De plus, les lésions fœtales et embryonnaires générées par le virus ont amené à de nombreux avortements (d'où un manque d'animaux et l'allongement de l'intervalle vêlage-vêlage) et à la naissance de veaux aveugles ou présentant des malformations congénitales.

Par ailleurs, la FCO entraîne des frais vétérinaires (plus de visites et de soins) ainsi qu'un besoin de manipulation et de surveillance accru des animaux. Ce surplus a été estimé à 1h30 par jour lors de l'épizootie de 2007 [MOUNAIX (2009a)]. De plus les animaux malades entraînent des pertes de production ou un allongement de la durée d'engraissement.

Enfin, la survenue d'une épizootie de FCO entraîne des restrictions sur les échanges au sein d'un pays entre zones indemnes et zones réglementées mais également sur les échanges commerciaux internationaux.

Pour toutes ces raisons, mais également pour faire face à la détresse des éleveurs touchés par de tels fléaux, la mise en place d'une prophylaxie, à la fois sanitaire et médicale et/ou de traitements si possible est nécessaire pour endiguer la maladie et revenir à une situation normale. Nous allons donc développer dans une dernière partie les différentes prophylaxies et traitements mis en place face à des cas de FCO.