

L'AGALACTIE CONTAGIEUSE, principal syndrome mycoplasmaïque des petits ruminants

Académie vétérinaire de France - 6 mars 2008

D. Bergonier - Ecole nationale vétérinaire de Toulouse et INRA (UMR 1225)
Animateur de la « *Coordination nationale Agalactie contagieuse* »

L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE mycoplasmaïque « multiple » :

- **mycoplasmes des ruminants**
- **mycoplasmes de l'Agalactie contagieuse**
- **absence de paroi : conséquences pratiques**



CLINIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

DIAGNOSTIC

ANTIBIOTHERAPIE

PROPHYLAXIE

Mycoplasmes d'intérêt vétérinaire chez les ruminants domestiques

Bovins : *M. mycoides* subsp. *mycoides* SC

Péripleurmonie contagieuse bovine (MRC, liste OIE)



M. bovis

M. canadense, californicum,...

...

Photo AFSSA Lyon

pneumonies, polyarthrites
mammites, métrites...
mammites



Photos CIRAD

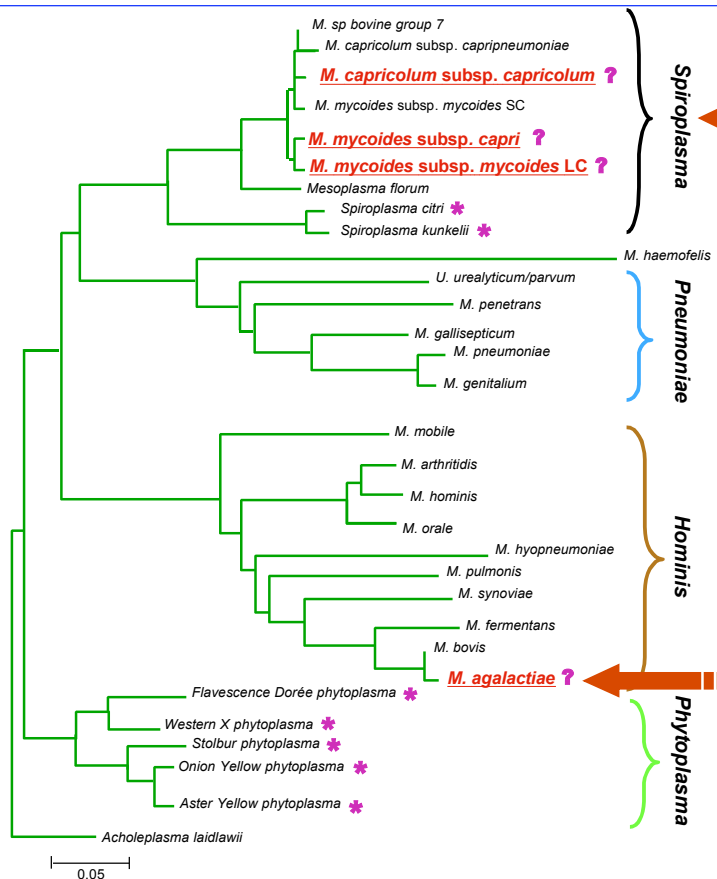
Ovins-Caprins :

M. capricolum capripneumoniae

Pleuropneumonie contagieuse caprine (MRC, liste OIE)

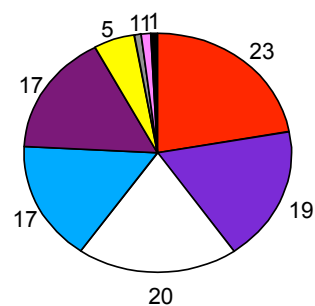


Situation phylogénique des agents de l'Agalactie contagieuse



Séquençage des souches types :

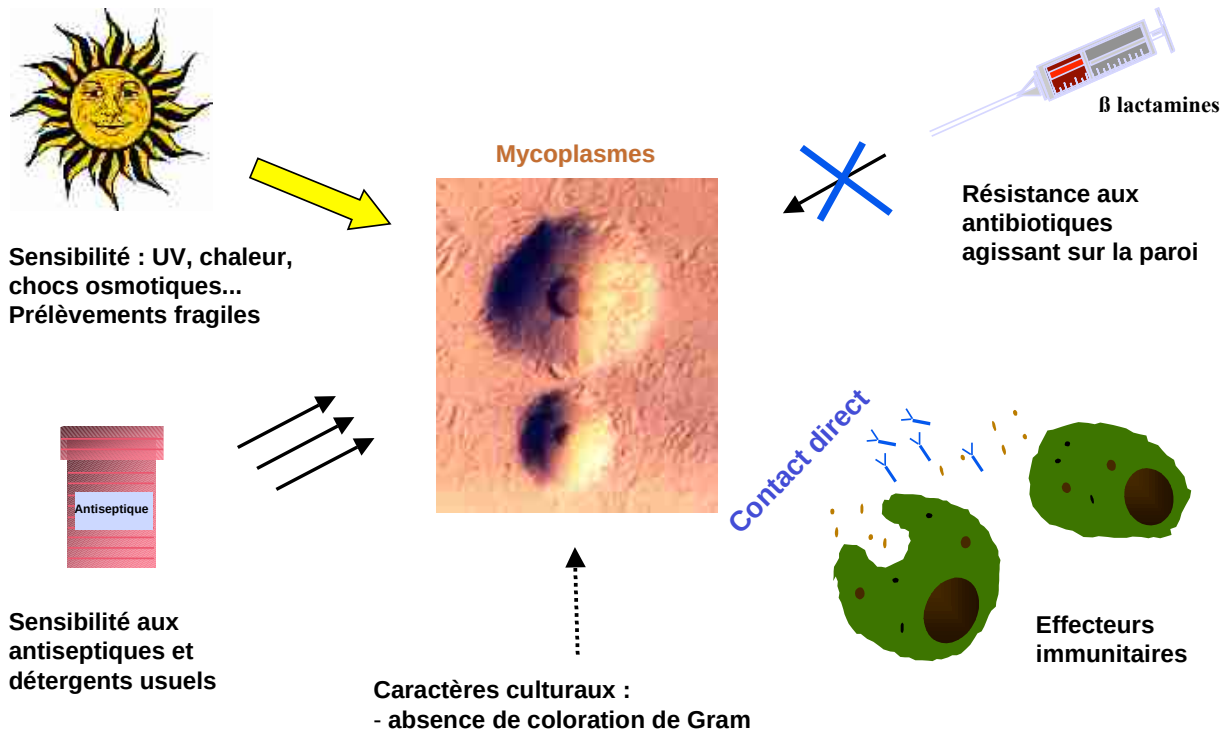
au moins 105 gènes (14%) de *M. agalactiae* proviennent d'un transfert horizontal à partir du « groupe mycoides »



* Vecteur arthropode

C. Citti, INRA-ENV

Absence de paroi : conséquences pratiques



L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

Un syndrome CLINIQUE protéiforme :

- **diverses formes typiques possibles**
- **formes « atypiques »**

PHYSIOPATHOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

VACCINATION

PROPHYLAXIE SANITAIRE



PROTEE (L'Odyssée, Homère) :
divinité marine capable de se métamorphoser en prenant la forme de divers animaux.

« Même capturé, Protée pouvait encore prendre toutes les formes physiques qu'il voulait afin de s'échapper ».

=> *Notion de polymorphisme spontané*

TABLEAUX CLINIQUES : 1. Formes typiques (1/3)

Syndrome **chronique**, **protéiforme**, de gravité clinique **variable** (/ espèce, âge, stade physiologique, immunité), regroupant des symptômes diversement associés (échelon de l'animal ou du troupeau, et dans le temps !)

Signes mammaires :

- mammites uni- ou bilatérales
- hypogalactie ou agalactie fréquentes, parfois brutales (« atrophie » mammaire)
- signes cardinaux de l'inflammation aiguë inconstants (R, C, D, T...)



Signes articulaires :

Caprins

- (poly)arthrites, voire ankylose et decubitus
- arthrites déformantes (synovite hyperplasique et œdème) surtout chez les caprins



TABLEAUX CLINIQUES : 1. Formes typiques (2/3)

Ovins



TABLEAUX CLINIQUES : 1. Formes typiques (3/3)

Signes oculaires :

- (kérato)-conjonctivites ulcéreuses, kératomalacie, abcédation cornéenne
- évolution : réduction de l'abcès et de l'œdème stromal, granulome inflammatoire central avec néo-vascularisation
- cicatrisation cornéenne avec fibrose superficielle (+/- opalescence)



+ 3 semaines



4 semaines

Evolution d'une kérato-conjonctivite spontanée chez 1 même brebis



6 semaines



8 semaines



20 semaines

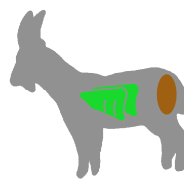
Autres signes :

- broncho-pneumonies > avortements (> diarrhée, signes nerveux chez les jeunes)

TABLEAUX CLINIQUES : 2. Formes atypiques

= formes à tropisme unique (1 appareil touché) : « exotiques » (voire bouquetins)

M. agalactiae



(Pleuro-)
pneumonie
ou
Vulvovaginite
granuleuse
(CP - Inde, Afrique)

M. mycoides
subsp.
mycoides LC



Vulvovaginite et
balanoposthite ulcéreuses
(OV - Afrique, Australie)

NB : œdèmes des chèvres de Sparte

M. capricolum
subsp.
capricolum



Vulvovaginite granuleuse,
balanoposthite
(OV - Grande-Bretagne, rare)

M. putrefaciens



Atteintes respiratoire, génitale ?
(OV, CP - Espagne, ..., rare)

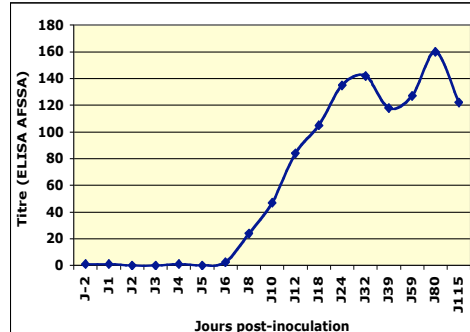
L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

Un syndrome CLINIQUE protéiforme

Une INFECTION chronique et insidieuse :

- **chronologie de l'infection**
- **bases pour la sérologie**



EPIDEMIOLOGIE

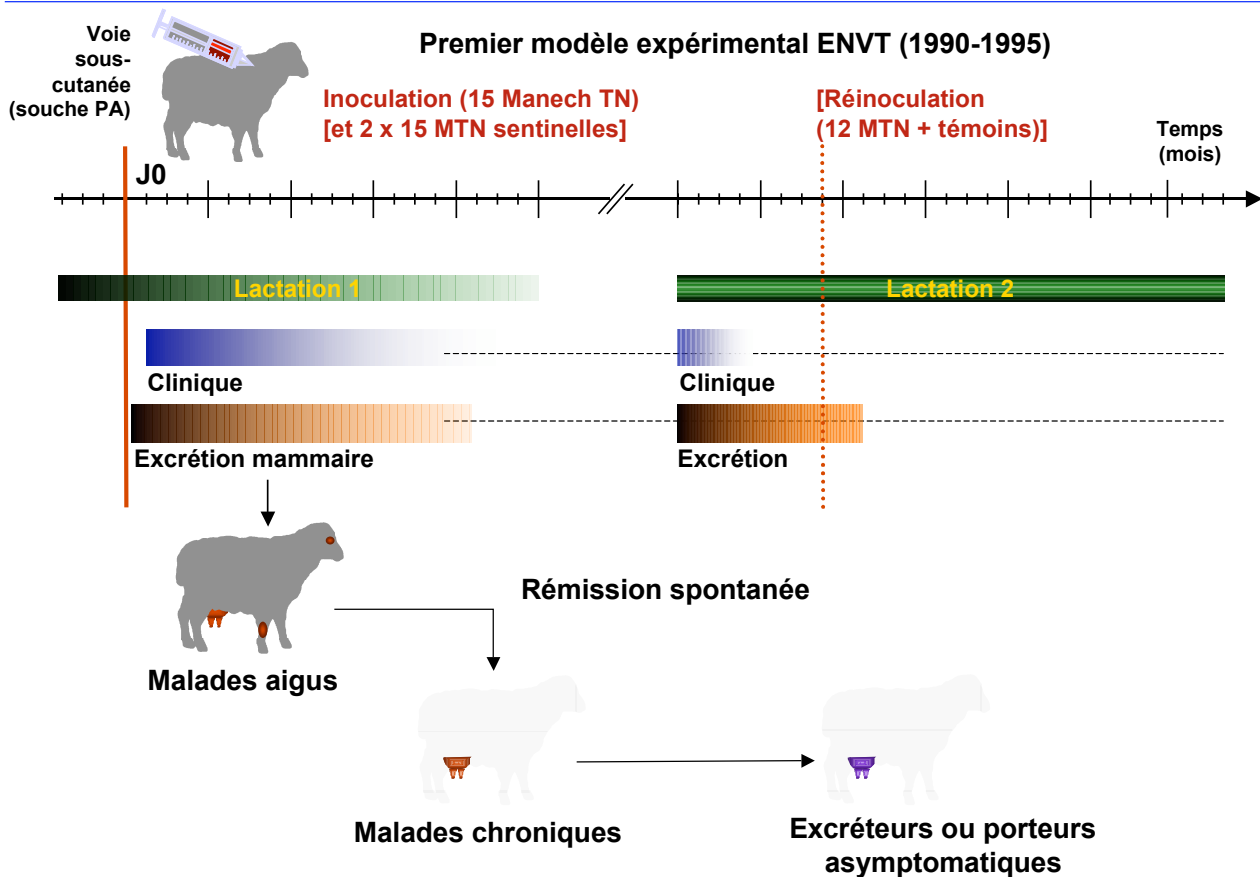
DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

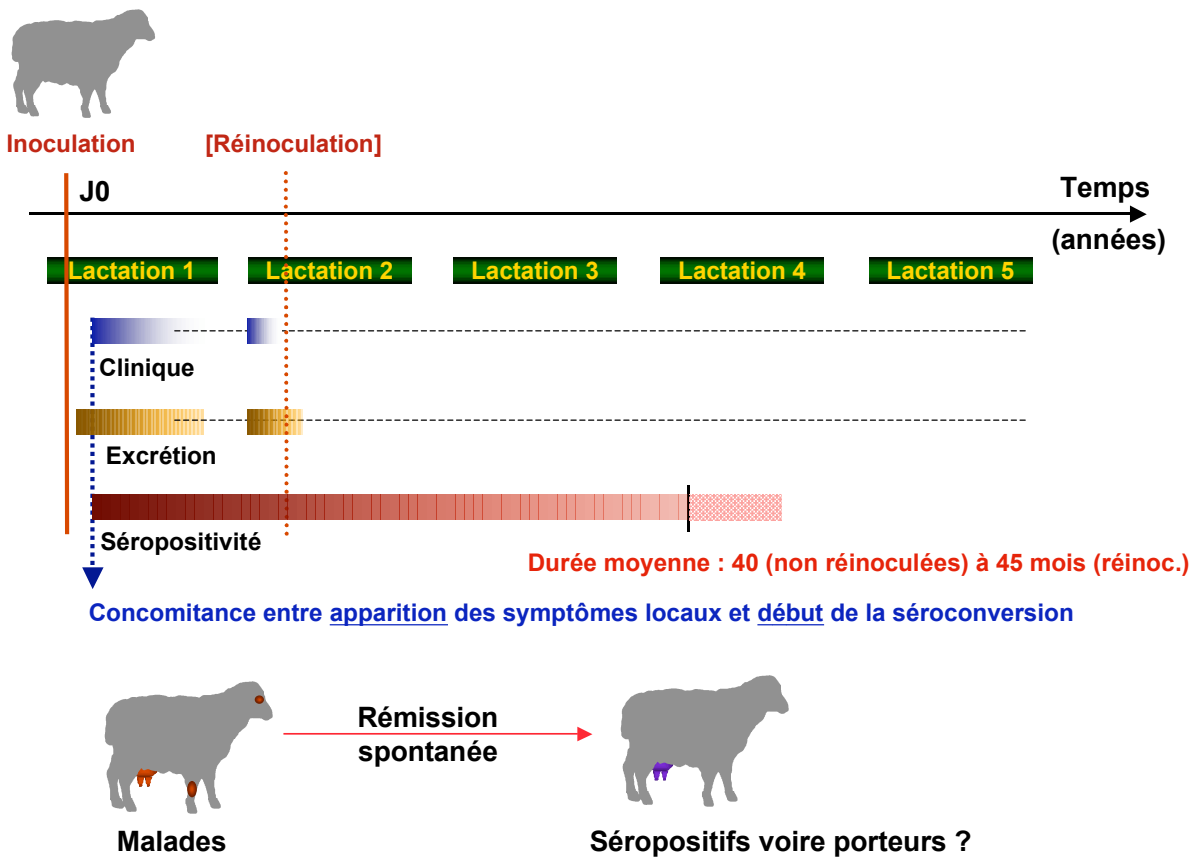
VACCINATION

PROPHYLAXIE SANITAIRE

Chronologie de l'infection : clinique, excrétion (1/3)



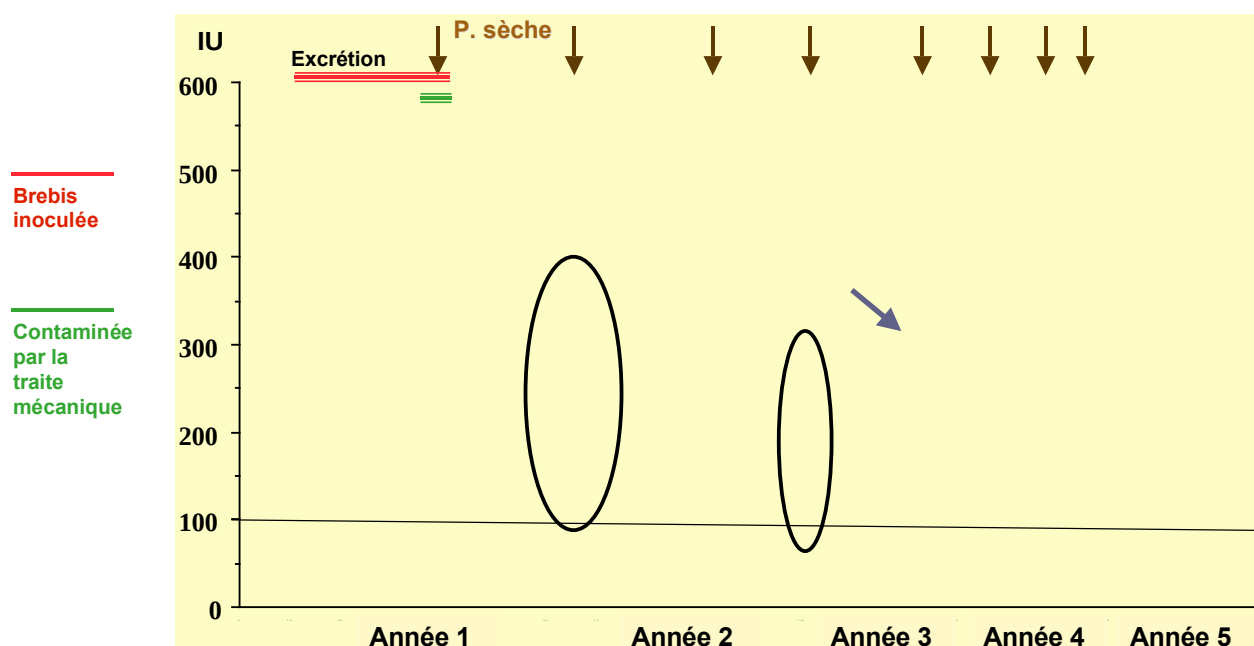
Chronologie : clinique, excrétion, persistance sérologique (2/3)



Chronologie : infections chroniques et sérodiagnostic ELISA (3/3)

Cinétiques sérologiques : 2 exemples

- ✓ **séroconversion(s) :** unique, ou successives durant les 5 années (recontaminations...)
- ✓ **plateau :** durée variable - Persistance variable, mais atteignant la durée de vie économique
- ✓ **facteurs non infectieux de variation :** principalement **fin de gestation et *peri partum* (« V »)**



Diagnostic sérologique : recommandations pratiques...

Sélection des brebis et précocité (suspicion clinique) :
à l'échelon individuel si possible,

- ✓ choisir des brebis malades : **agalactie**
(ou à défaut boiterie ou kérato-conjonctivite)
- ✓ les plus anciennement malades possible :
au moins 16 j => retenir **20 jours minimum**
(contamination par voie générale)



Stade physiologique (suivi des élevages infectés) :

- ✓ éviter le dernier tiers de gestation et le *post partum* immédiat
=> plutôt sur troupeau **en lactation et après sevrage**
- ✓ prélèvements possibles en période sèche (hors dernier tiers gestation)

L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

Un syndrome CLINIQUE protéiforme

Une INFECTION chronique et insidieuse

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

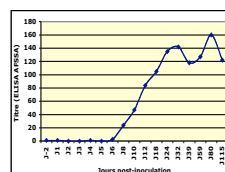
- **excrétion, pénétration**
- **milieu extérieur**
- **transmission**

DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

VACCINATION

PROPHYLAXIE SANITAIRE

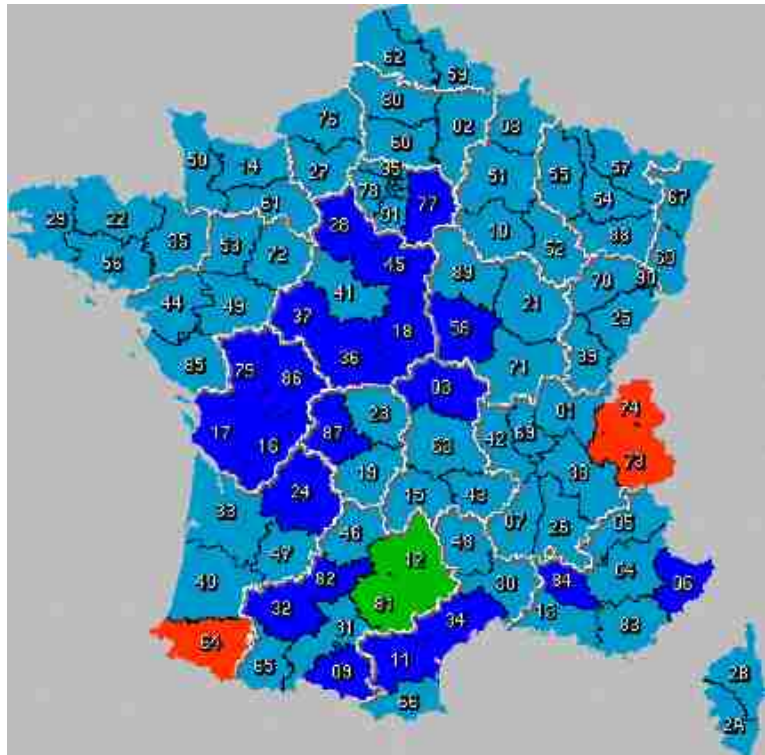


Epidémiologie descriptive : répartition géographique

- Enzootie clinique ancienne
- *M. agalactiae*
- Ovins, Caprins

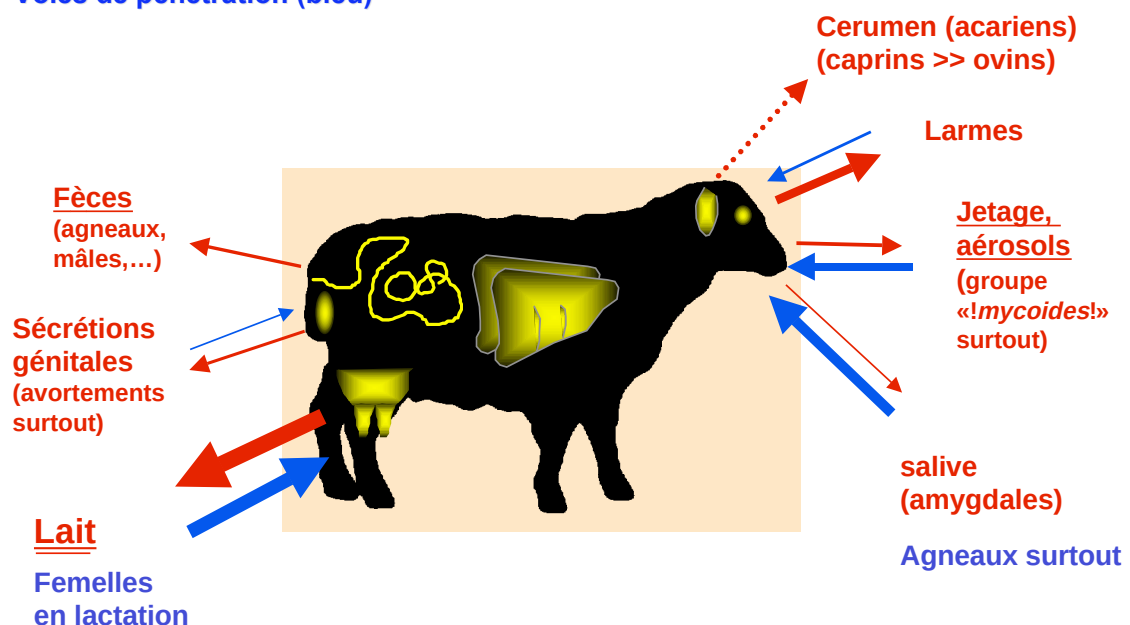
- Cas sporadiques
- *M. m. mycoides* LC
- *M. c. capricolum*
- *M. putrefaciens*
- Caprins

- Infections asymptomatiques
- *M. agalactiae*
- Ovins



Epidémiologie analytique : 1. Excrétion, pénétration (ovins, caprins)

- Voies d'excrétion et sites de portage :
rouge : maladie aiguë - Rouge souligné : maladie chronique
- Voies de pénétration (bleu)

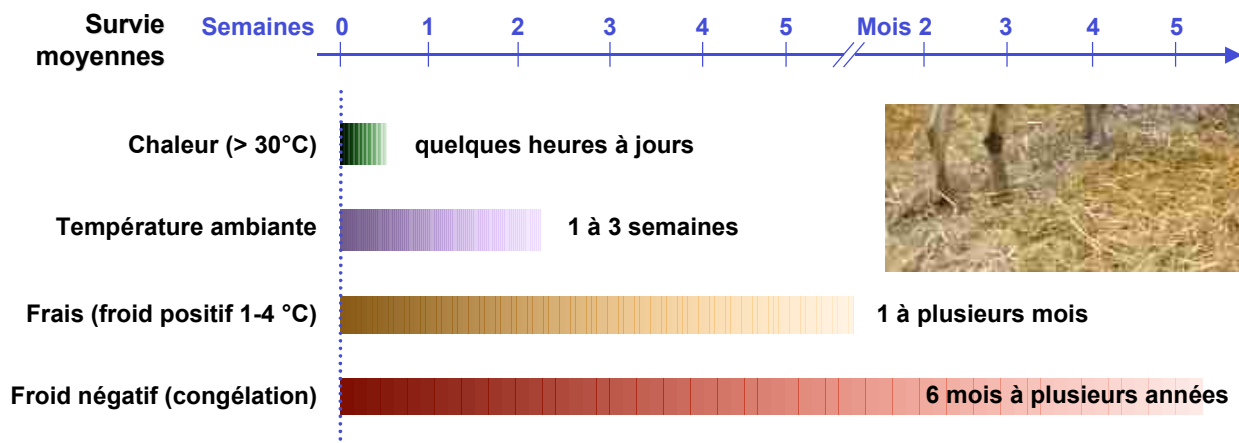


... et les différents lymphocentres drainant ces organes

2. Milieu extérieur : survie, mais pas résistance

Bactéries dépourvues de paroi, de certaines voies métaboliques, mais produisant des biofilms

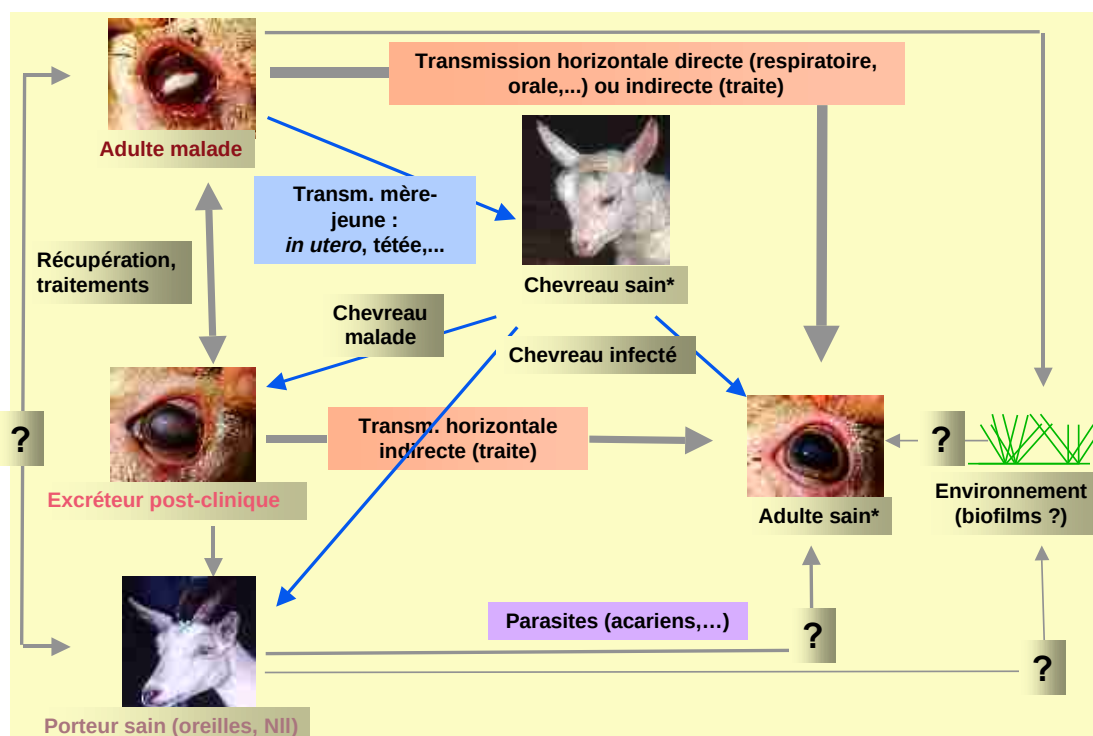
=> bactéries fragiles, ayant un comportement de « parasite »



Le milieu extérieur peut constituer, de manière **transitoire**, un **réservoir** de mycoplasmes

3. Transmission au sein d'un élevage infecté

Troupeau infecté



NII : nœuds lymphatiques. * Cliniquement sain et non infecté.

L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

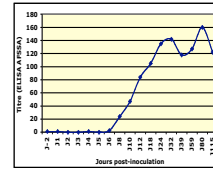
Un syndrome CLINIQUE protéiforme

Une INFECTION chronique et insidieuse

EPIDEMIOLOGIE

Un DIAGNOSTIC encore difficile aujourd'hui :

- **clinique différentiel**
- **de laboratoire**
 - ✓ **direct**
 - ✓ **sérologique**



TRAITEMENT

VACCINATION

PROPHYLAXIE SANITAIRE

DIAGNOSTIC : 1. Diagnostic différentiel

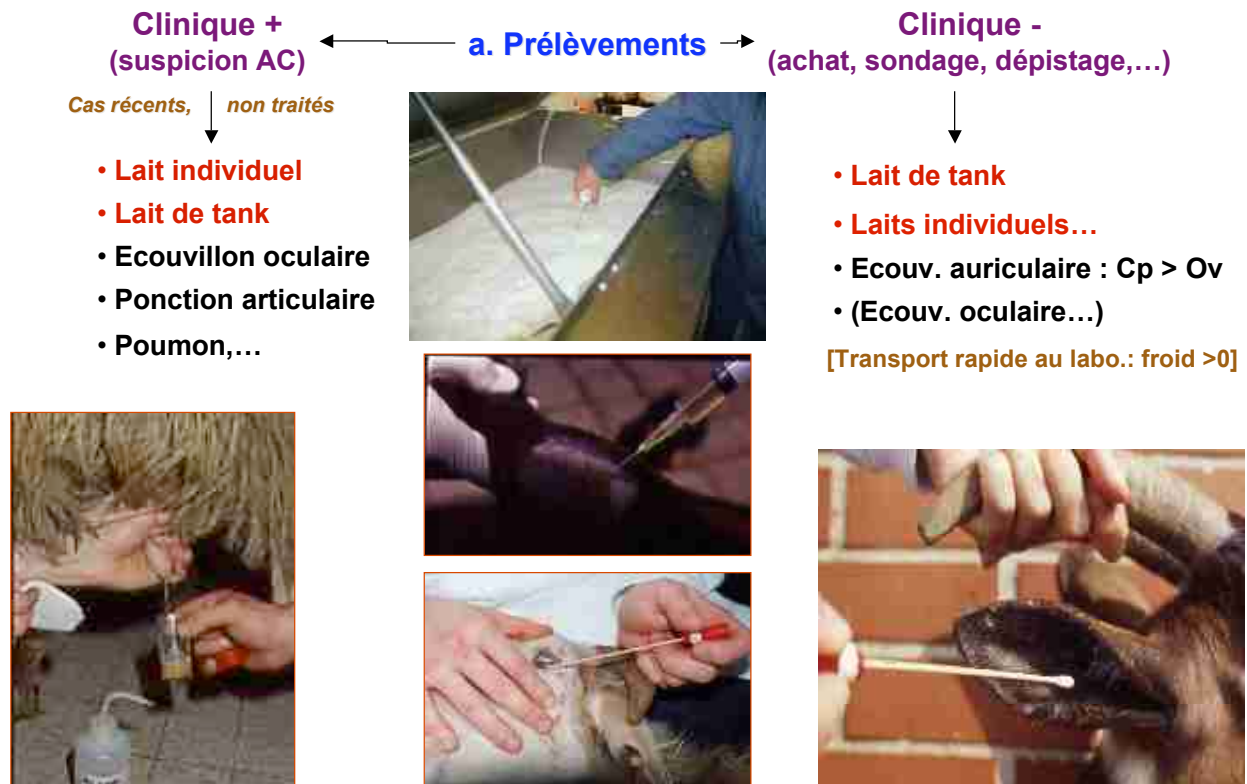
Agents de syndrome de mammites-arthrites d'allure contagieuse ou enzootique :

[présentation simplifiée (voir tableau original) - Ordre décroissant de similitude de gauche à droite]

Critère	AC	AEVC	Streptoc.	Arcanob.	Staphyl.	Maedi	Mannh.	(Rouget)	(Chlamyd.)
Symptômes extra-mammaires et extra-articulaires	O R G ...	R N	(Av)	Ab Ad	(O)	R C N	R ...	(Av) ...	Av (G) (R) (O)
Evolution	chr	progr	var	var	var	progr	var	var	var
Age	var	> 2	var	var	var	> 3	var	var	var
Réponse antibiotique générale	- à +	-	+(+)	+(+)	+(+)	-	+(++)	+(++)	+(+)
Diagnostic sérologique : technique et intérêt	ELISA +(+)	ELISA - à +	0	0	0	ELISA - à +	0	FC, Agg. - à +	FC, ELISA ++
Diagnostic de certitude	bact PCR	PCR (histo)	bact	bact	bact	PCR histo	bact	bact	PCR (ELISA)

2. DIAGNOSTIC de LABORATOIRE : diagnostic direct (1/2)

Systématiser le recours au laboratoire (D. direct) pour la confirmation des suspicions



2. DIAGNOSTIC de LABORATOIRE : diagnostic direct (2/2)

b. Isolement

- gélose au sang insuffisante
- milieux de culture spécifiques et partiellement sélectifs (pénicilline)
- culture lente : ≥ 1 à 4 jours
- aspect en « œuf sur le plat »
- Pas de coloration de Gram



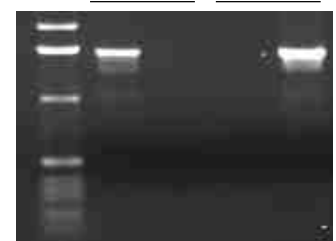
c. Identification

- **traditionnelle** : tests biochimiques puis inhibition de croissance quasiment abandonné
- **actuelle** : méthode immunoenzymatique (MF dot)
- **complémentaire** : PCR (pour certains mycoplasmes)
 - ✓ n'évite pas la culture à ce jour (en routine)
 - ✓ amorces : spécificité (*M. agalactiae* - *M. bovis*) ou universalité (groupe *mycoides*) variables

=> Isolement (ou PCR qualitative) dans les LVD, puis identification d'espèce à l'AFSSA Lyon (réseau Vigimyc)



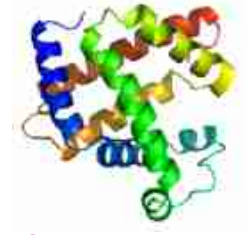
PCR *agalactiae* PCR *bovis*



2. DIAGNOSTIC de LABORATOIRE : sérologie (ELISA)

a. Techniques (France)

- ✓ troussees validées et commercialisées : *M. agalactiae*
 - protéine recombinante (P48) - [I. Pourquier]
 - antigène total - [Bommeli] - *arrêt en 2007*
- ✓ trousse expérimentale : *M. m. mycoides* LC, *M. c. capricolum*, *M. putrefaciens*
 - antigène total - [AFSSA Niort]
- ✓ troussees validées pour les mycoplasmoses MRC (France : surveillance) :
M. c. capripneumoniae (PPCC), *M. m. mycoides* SC (PPCB)
 - compétition - [CIRAD Montpellier]
- ✓ absence : autres mycoplasmoses importantes (*M. ovipneumoniae*, *M. conjunctivae*,...)



=> Technique de référence (en cours d'étude, AFSSA Lyon) : Western blot

b. Utilisation (*M. agalactiae* surtout) : méthode de choix pour l'Agalactie contagieuse

- ✓ collective (troupeau, lot) > individuelle
- ✓ **forte complémentarité entre ELISA** (mémoire infection : + 6 ans en moy. post-clinique)
et **bactériologie sur lait de tank** (contagiosité galactophore instantanée, + précoce)
- ✓ relation portage (auriculaire,...) - séropositivité méconnue et probablement mauvaise

L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

Un syndrome CLINIQUE protéiforme

Une INFECTION chronique et insidieuse

EPIDEMIOLOGIE

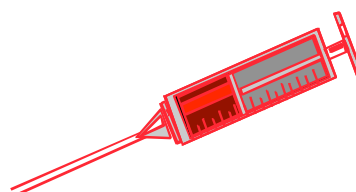
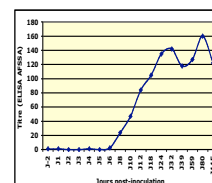
Un DIAGNOSTIC encore difficile aujourd'hui

Un TRAITEMENT illusoire :

- **limites de l'antibiothérapie**
- **classes d'antibiotiques**

VACCINATION

PROPHYLAXIE SANITAIRE



TRAITEMENT : 1. Limites de l'antibiothérapie



Diffusion difficile au site de l'infection chronique :

- culs-de-sacs, sclérose, +/- ankylose, NII, ...
- sites de portage : oreilles, tonsilles,...

Localisation intracellulaire facultative :

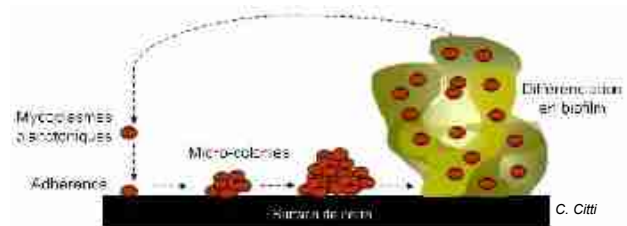
- cellules épithéliales ou phagocytes

Limites de l'antibiothérapie anti-mycoplasmatique
~~Objectif : éradiquer l'infection (et non mécanisme bactériologique)~~
~~Risque : favoriser portage asymptomatique - Rapport coût-bénéfice peu favorable~~



Protocoles thérapeutiques :

- vite, longtemps (temps-dépendants) : ≥ 5 j
- voie générale (au moins)
- tous les animaux

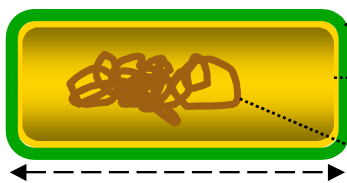


Formation de biofilms (surfaces inertes) :

- *in vivo* ? Si oui, limitation de la diffusion des AB

TRAITEMENT : 2. Classes d'antibiotiques

Bactérie classique
(*E. coli* ~ 4 700 kpb)



> 0,45 μ m

Mycoplasme
(600-1400 kpb)



< 0,45 μ m

Cible	Mode d'action	Classe	Caractères
Paroi	Inhibition de la synthèse	Béta lactamines	
Membrane	Modification de la structure	Polypeptides	
ADN	Inhibition de la réplication	Quinolones	bactéricide dose-dépendant distr. intra-ç large
		Novobiocine	
		Imidazolés	
		Nitrofuranes	
	Inhibition de la transcription	Rifamycines	
	Inhibition de la synthèse d'ac. folique	Triméthoprim Sulfamides	
Ribosomes	Inhibition de la synthèse des protéines	Aminosides	[gentamycine, spectinomycine...]
		Tétracyclines	bactériostatique temps-dépendant distr. intra-ç large
		Macrolides et apparentés *	
		Phénicolés	concentration/lait [florfenicol,...]

* Apparentés : lincosamides (lincomycine,...), pleuromutilines (tiamuline,...),...

L'Agalactie contagieuse des petits ruminants

Une ETIOLOGIE « multiple »

Un syndrome CLINIQUE protéiforme

Une INFECTION chronique et insidieuse

EPIDEMIOLOGIE

Un DIAGNOSTIC encore difficile aujourd'hui

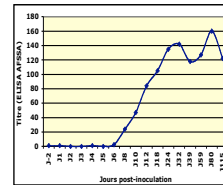
Un TRAITEMENT illusoire

Une VACCINATION inefficace et non autorisée !

Que reste-t-il pour lutter contre l'AC ?

La PROPHYLAXIE SANITAIRE, difficile et ingrate !

- troupeau infecté
- région infectée



PROPHYLAXIE SANITAIRE : troupeau infecté

Abattage total recommandé (après confirmation), en particulier en région indemne, car :

- l'élimination de l'infection est utopique, malgré les sommes investies (dans le cas général)
- l'élimination de l'expression clinique est aléatoire
- tout contact avec un autre troupeau, ou introduction d'animaux, restera dangereux

Dans l'impossibilité d'abattre :

Réduction des sources mycoplasmiques

- **Sources animales (+++)** : réforme sur la foi de
 - la clinique chronique (à défaut de critère autre)
 - la sérologie ELISA ? **NON**
 - restera donc les porteurs silencieux...



- **Sources environnementales :**
 - machine à traire, infirmerie, chèvrerie...
 - sensibilité aux antiseptiques usuels

Limitation de la transmission

Mesures non spécifiques...

- **Traite :**
 - antisepsie des trayons
 - M à T : contrôle, désinfection
 - réduction entrées d'air
 - (ordre de traite...)
- **Logement :**
 - isolement précoce : malades et douteux
 - mes. générales : densité, ambiance, humidité
- **Mise bas (chèvre) :**
 - séparation avant tétée colostrale
 - colostrum thermisé (ou bovin)
- **Lutte contre les vecteurs potentiels :**
 - arthropodes et acariens piqueurs...



PROPHYLAXIE SANITAIRE : région infectée (64, 73, 74)

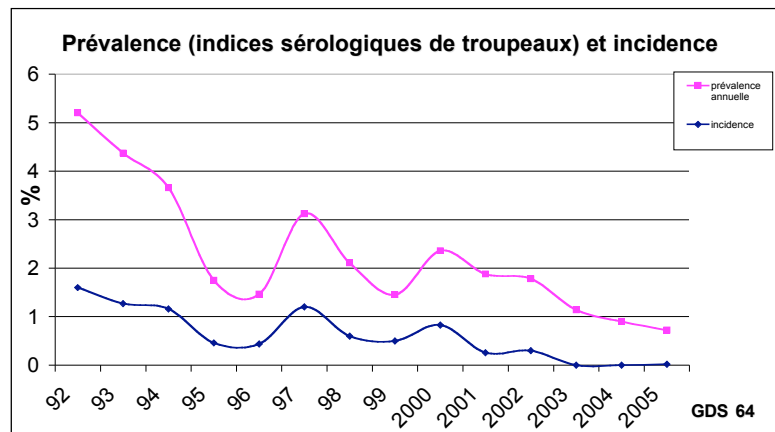
Concerne principalement *M. agalactiae* (ovins, caprins) et départements à réglementation locale

Principes

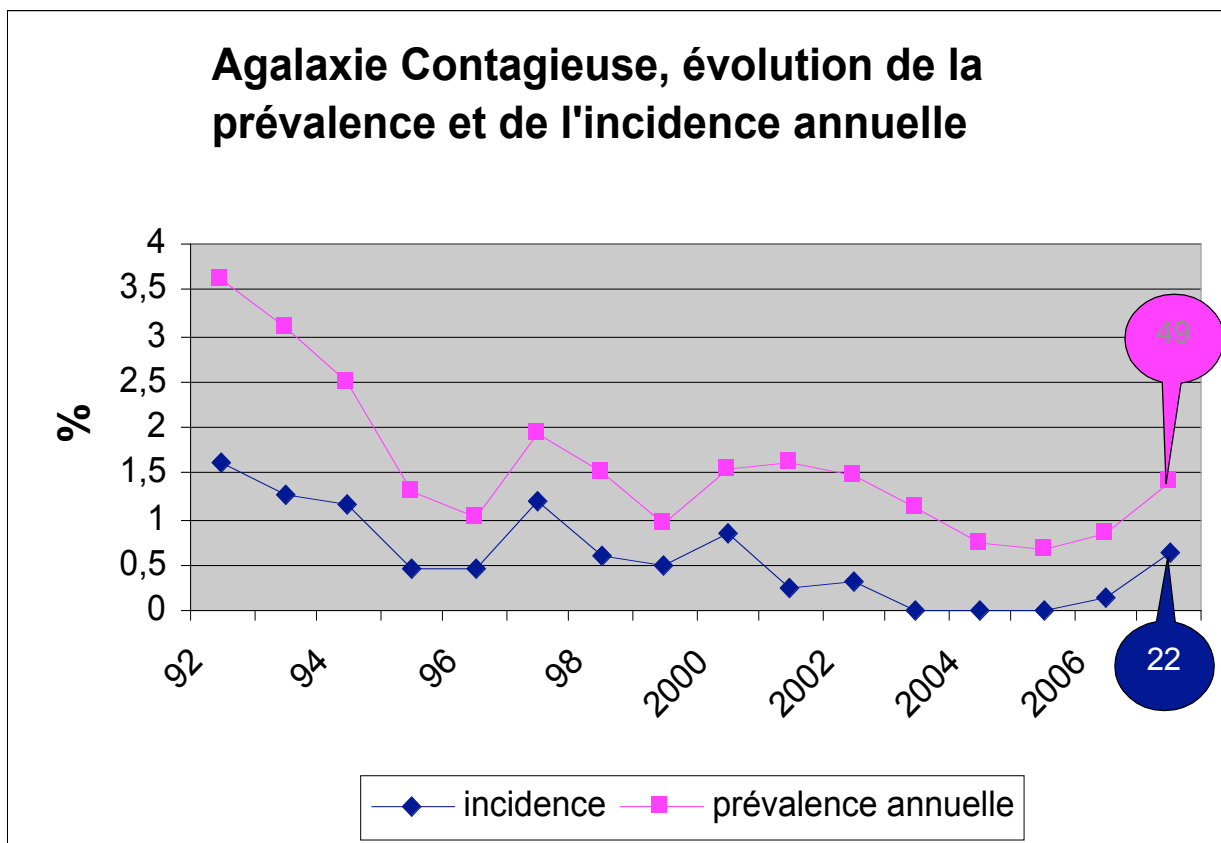
- Application d'un dispositif réglementaire local, s'appuyant sur AP + compensations financières
- Réduction progressive de la prévalence par aires géographiques. Eradication possible
- 2 pre-requis :
 - ✓ déclaration obligatoire des suspicions cliniques: confirmation bactério. (+ ELISA et enquête)
 - ✓ qualification annuelle exhaustive des cheptels : indice sérologique + bactério. tank
- Connaissance des statuts permet le contrôle des mouvements :
 - ✓ de lots d'animaux : achat, mise en pension, (prêt),...
 - ✓ des troupeaux : transhumance

Résultats

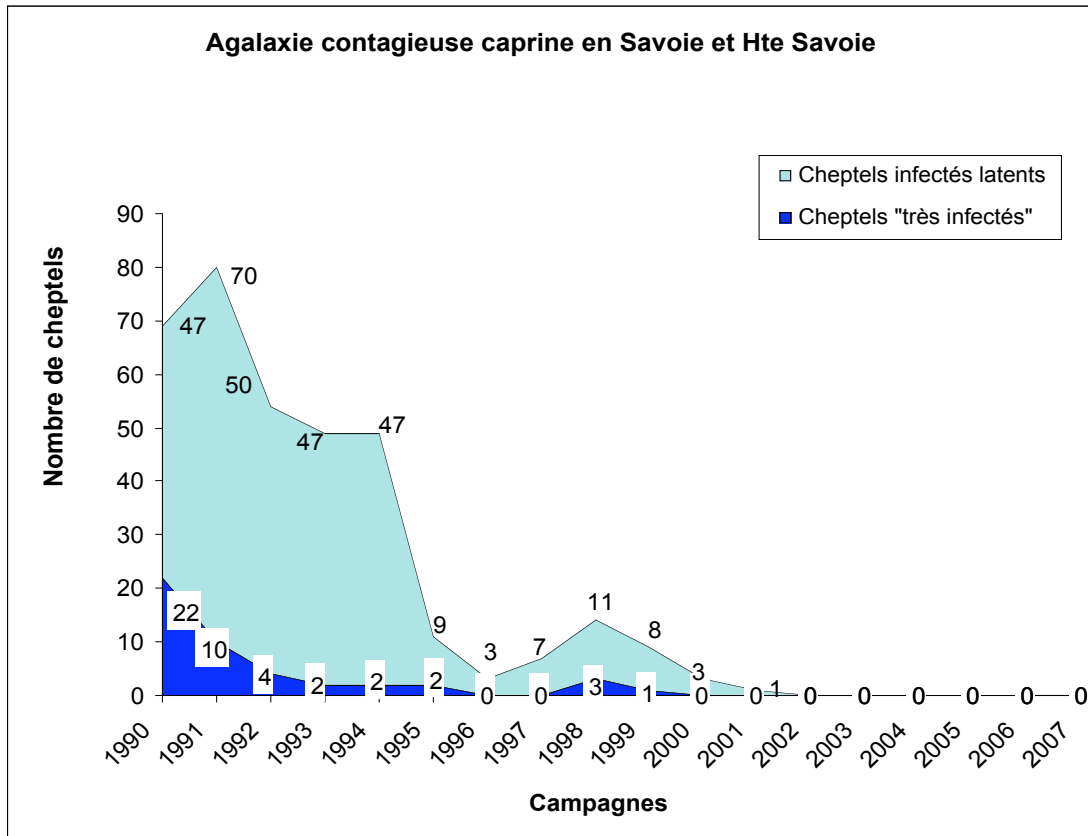
- Pyrénées-Atlantiques (ovins)
AC circonscrite à quelques cantons
- Savoie et Haute-Savoie (caprins) :
résultats du même type
=> prophylaxie très allégée



Evénements récents : Pyrénées-Atlantiques

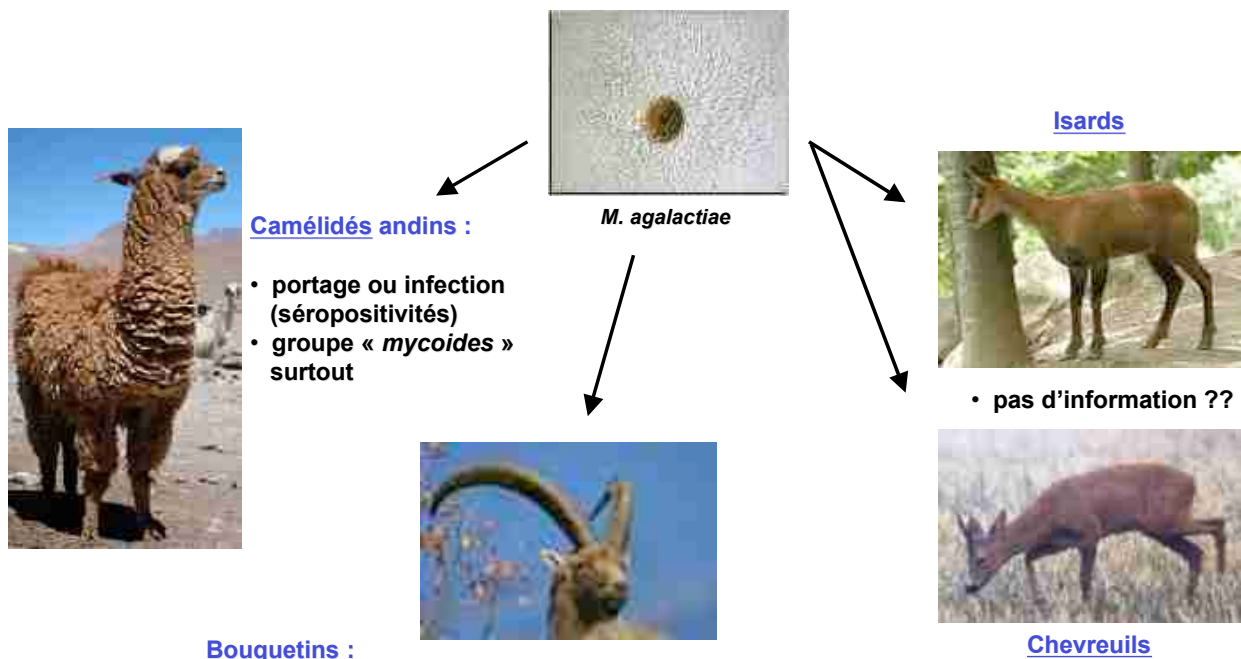


Evénements récents : Savoie, Haute-Savoie



2. Autres animaux réservoirs potentiels : animaux sauvages ?

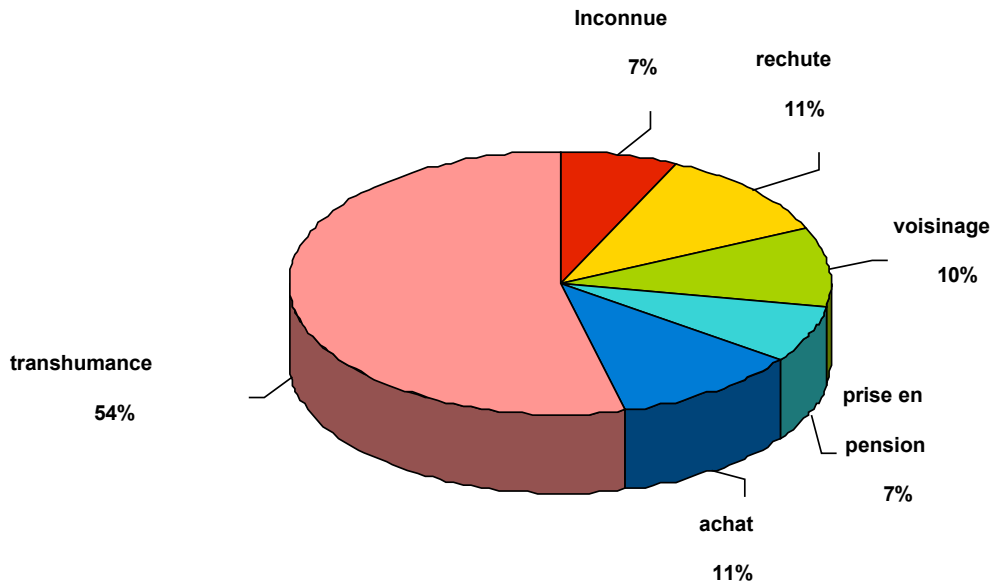
Animaux domestiques : ovins, caprins (infection et maladie) >> bovins (portage ou infection)



Epidémiologie analytique : 2. Transmission (2/2)

Contamination des troupeaux sains :

origine des foyers d 'Agalactie contagieuse dans les Pyrénées-Atlantiques
(1984-1994, 250 foyers)



VACCINATION

1. Vaccins inactivés (stock-vaccins)

- ✓ Ni AMM, ni ATU en France - Largement utilisés dans les pays méditerranéens
- ✓ Pas de prévention de l'infection, mais atténuation passagère de l'expression clinique
- ✓ Vaccins de 1ère génération : souches locales nécessaires, multiples rappels,...
- ✓ Sélection de porteurs asymptomatiques contagieux pour une infection déjà caractérisée par une forte chronicité et une clinique protéiforme ou absente !
- ✓ Incompatibilité avec l'utilisation du sérodiagnostic ELISA (détection, suivi,...)

=> **Ne peuvent constituer en l'état la base d'une stratégie raisonnée de lutte (solution palliative)**

2. Auto-vaccins (inactivés)

- ✓ Etaient commercialisés en France, mais interdits (2007)
- ✓ Transmission historique de le Tremblante (Italie,...) !!
- ✓ Stratégies antigéniques variables : antigène total (France), exopolysaccharide (Espagne)...
- ✓ Evaluation contrôlée de l'efficacité à prévenir l'infection : non disponible (?)

3. Vaccins vivants atténués

- ✓ A proscrire !