

Réunion d'information et d'échanges sur la restitution des résultats de la recherche opérationnelle F.C.O. en France Maisons-Alfort, 18 mars 2010

L'ESSENTIEL	2
INTRODUCTION	5
I/ Epidémiologie, clinique, diagnostic et pathogénèse	6
1) Bilan sur la situation épidémiologique de la F.C.O. en France (S. ZIENTARA)	6
2) Typologie des signes cliniques de la F.C.O. de type 8 chez les bovins et les ovins : analyse des données recueillies lors de suspicion clinique en 2007 dans le département de la Meuse (E. GAY)*	7
3) Développement d'outils d'identification et de typage des orbivirus (S. ZIENTARA)	8
4) Tests sérologiques différentiels (S. ZIENTARA)	9
5) Diagnostic sérologique de la F.C.O. (ELISA, SN) : état des lieux (E. ALBINA)*	10
6) Impact de la F.C.O. sur la reproduction des femelles (C. PONSART)*	11
7) Transmission transplacentaire (S. ZIENTARA)	12
8) Etude de la transmission transplacentaire bovine du BTV-8 dans la Nièvre (G. ZANELLA)	12
II/ Epidémiologie et vecteurs	13
1) Dynamique spatio-temporelle de l'épizootie (résultats intermédiaires) (M. PIOZ)	13
2) Description de l'épidémie à BTV-1 en 2008 (R. LANCELOT)*	14
3) Impact de la F.C.O. sur la mortalité des bovins (J-B. PERRIN)*	15
4) Evaluation des effets du changement climatique sur la F.C.O. en Europe (H. GUIZ)	16
5) Diversité et dynamique des <i>Culicoides</i> , vecteurs du virus de la F.C.O. en France (T. BALENGHIEN)*	17
6) Circulation et impact des virus de la F.C.O. chez les ruminants sauvages en France (S ROSSI)	18
III/ Vaccins	19
1) Efficacité des vaccins inactivés à sérotype 8 chez les caprins (S. ZIENTARA)	19
2) Bilan de pharmacovigilance (D. MOUROT)	19
IV/ Table ronde (Animée par M. GAYET – G.D.S. France et G. BOSQUET – S.N.G.T.V.)	20
CONCLUSION GENERALE	20

L'ESSENTIEL

➤ Virologie

- La virémie lors d'infection par le virus de la F.C.O. dure au maximum 40 jours chez les bovins (de 5-6 jours à 20-30 jours en moyenne) avec des extrêmes pouvant aller selon certaines études jusqu'à 9 semaines chez les bovins et 45 jours chez les ovins. La détection de génome viral par P.C.R. ne peut aller au-delà de 7 mois après infection. Les veaux qui naissent suite à une infection transplacentaire peuvent présenter une PCRémie pendant 5 mois.
- Certains sérotypes du virus de la maladie hémorragique du cerf (E.H.D.V.) peuvent infecter les bovins et provoquer des signes cliniques. Les sérotypes 6 et 7 ont déjà été identifiés dans des pays voisins de l'Union Européenne, et le sérotype 7 a notamment été à l'origine de pertes économiques importantes dans des élevages laitiers intensifs en Israël. Un récent avis de l'E.F.S.A. (accessible par le lien suivant : <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1418.pdf>) indique qu'il y a un risque significatif d'établissement de ce virus en Europe. Les ovins sont également concernés. Les vecteurs potentiels de ce virus en Europe sont inconnus. Il n'y aurait pas de protection croisée entre E.H.D.V. et B.T.V.

➤ Vecteurs :

- Les informations concernant les piégeages sont accessibles sur le site internet dédié : http://bluetongue.cirad.fr/surveillance/surveillance_entomologique.
- La localisation des gîtes larvaires des vecteurs autochtones de la F.C.O. est incertaine, mais la matière organique en décomposition leur convient.

➤ Diagnostic :

- La RT-PCR de mélange ne peut être utilisée dans un objectif de certification ou de diagnostic.
- Les études en cours sur la différenciation des animaux vaccinés et des animaux infectés n'ont pour le moment pas abouti à un test discriminant qui soit suffisamment fiable.

➤ Clinique et physiopathologie :

- Une étude menée dans la Meuse a permis d'identifier 6 groupes selon la typologie des signes cliniques observés chez les ovins et les bovins (cf intervention d'E. GAY). La comparaison entre des animaux suspects confirmés ou non confirmés a mis en évidence une très forte ressemblance sur le plan clinique, ce qui suggère que la suspicion clinique n'est pas triviale, elle doit être portée à l'échelle du troupeau et confirmée biologiquement sur plusieurs animaux.
- L'impact de la F.C.O. sur la reproduction s'est traduit par une augmentation variable des mortalités embryonnaires et fœtales chez les vaches, et des avortements chez les

ovins. L'hyperthermie observée lors de l'infection peut à elle seule expliquer ces échecs de gestation.

- Selon une étude, les signes cliniques semblent moins intenses chez les caprins que chez les ovins, et l'intensité et la durée de la PCR-émie sont réduites.
- Aucune étude ne montre que les mâles sont plus sensibles que les femelles à la F.C.O. Le bélier est plus sensible que le taureau en ce qui concerne l'atteinte testiculaire. Après cette atteinte, il faut attendre un cycle complet de spermatogenèse avant que l'appareil génital redevienne fonctionnel, sachant que 25% des mâles ne guériront pas et deviendront stériles.
- Le second semestre de 2007 a été marqué en France par une augmentation des notifications de mortalité bovine. Dans le département de la Meuse, es surmortalités identifiées laissent supposer que, même si d'autres facteurs ont pu jouer un rôle, elles sont principalement dues à l'épizootie de FCO-8. L'écart de mortalité le plus important est observé chez les veaux de 1 à 2 mois et chez les bovins de plus de 10 ans.

➤ Vaccination et immunité :

- Des études sur la durée de protection conférée par certains vaccins ont été menées par des fabricants : certains vaccins procureraient une immunité de 12 mois.
- Comme en 2009, les premiers dossiers de pharmacovigilance traités par l'A.N.M.V. concernent en majorité les bovins, et portent en premier lieu sur les avortements (15% classés comme imputables à la vaccination), les réactions de choc (2/3 des déclarations classées « possibles ») et les réactions au point d'injection. Un bilan de la campagne en cours sera établi fin juin 2010. La télédéclaration est disponible depuis la mi-février, le retour vers les déclarants est en cours de rattrapage pour les dossiers 2009, immédiat pour les dossiers 2010, et un réseau de vétérinaires « référents » sensibilisés à la pharmacovigilance pourrait voir le jour avant une éventuelle prochaine campagne de vaccination.
- Par mesure de prudence, compte tenu des réactions thermiques pouvant être constatée après une vaccination, il est recommandé de réaliser les injections vaccinales avant la mise à la reproduction (dernière injection 15 jours avant).
- L'immunité naturelle est longue : elle dure plusieurs années et, si une nouvelle infection survient avec un virus du même sérotype, elle empêche la réplication du virus dans l'organisme et donc la virémie. Pour ce qui est de l'immunité vaccinale, elle est établie de 6 à 12 mois selon les vaccins. Rien ne permet d'affirmer que l'infection par ou la vaccination contre un sérotype entraîne la protection contre d'autres sérotypes (protection hétérologue).
- Un dossier de demande d'A.M.M. a été déposé par un fabricant auprès de l'Agence Européenne du Médicament pour un vaccin bivalent 1+8.
- L'A.N.M.V. n'a reçu aucun dossier d'A.M.M. pour des vaccins à destination de l'espèce caprine. Une étude a démontré que les animaux vaccinés avec du BTV PUR Alsap 8® ou le BOVILIS BTV-8® puis infectés ont complètement bloqué la réplication du virus F.C.O. sérotype 8 utilisé pour l'épreuve virulente.
- Une analyse visant à déterminer la stratégie vaccinale devrait être conduite au printemps et au début de l'été.

➤ Faune sauvage :

- Les virus de la F.C.O. semblent avoir largement circulé chez le cerf, avec une séroprévalence variable selon les zones mais globale de l'ordre de 41%. Les cerfs séropositifs étaient le plus souvent PCR +, avec des charges virales importantes (cerfs observés en janvier-février). Ils ne présentent pas de signes cliniques. Le chevreuil paraît nettement moins concerné.

➤ Epidémiologie :

- Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une transmission transplacentaire de la souche de sérotype 8 circulant en Europe du Nord. Aucune étude ne permet d'affirmer qu'il existe une transmission mère-jeune du BTV-1.
- Selon une étude menée dans le cadre d'un post-doctorat, la vitesse de progression du front de l'infection par le virus BTV-8 en 2007 et 2008 a varié selon la saison et la zone géographique, mais a été en moyenne de 1.7 km par jour, en adéquation avec le déplacement des vecteurs de proche en proche ou aux changements de pâture des animaux.
- Les BTV-6 et BTV-11, détectés en 2008 aux Pays-Bas, en Belgique et en Allemagne semblent avoir complètement disparu. Les BTV-4, 9 et 16, présents en Italie notamment, représentent une menace importante d'introduction sur le territoire continental.
- Dans certaines zones où le virus a peu circulé, le faible nombre de foyers en 2009 par rapport à 2008 peut s'expliquer par la large couverture vaccinale (cas de la Bretagne).

➤ Maîtrise et moyens de lutte :

- D'après une étude menée en Belgique, les restrictions de mouvement ont limité, au moins en partie, la dispersion géographique de la F.C.O.
- Un travail est en cours à l'initiative de J-L ANGOT pour connaître les politiques de lutte contre la F.C.O. engagées dans les pays européens voisins.

Introduction

Marc MORTUREUX, Directeur Général de l'A.F.S.S.A., a ouvert la réunion en annonçant la création d'une nouvelle agence de sécurité sanitaire, reprenant les missions et les moyens de l'A.F.S.S.A. et de l'A.F.S.S.E.T. Cette agence, nommée « A.N.S.E.S. » (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), devrait être opérationnelle au 1^{er} mai 2010.

Marc MORTUREUX a souligné que la santé animale restera un enjeu essentiel de cette nouvelle agence. Elle prévoit en outre la mise en place d'un comité d'orientations stratégiques qui sera ouvert à tous et donnera plus de place aux professionnels.

Vous trouverez la plaquette d'information concernant l'ANSES sur l'Intranet à l'adresse suivante :

http://www.reseaugds.com/index.php?option=com_remository&Itemid=42&func=fileinfo&id=2460

Jean-Louis HUNAULT, Président du R.F.S.A., a ensuite fait une brève présentation du Réseau Français de Santé Animale, lieu d'échanges et de partenariat entre les secteurs publics et privés. La D.G.A.I. a en particulier financé des programmes de recherche sur la Fièvre Catarrhale Ovine, dont une première restitution a eu lieu le 21 janvier 2009. Les résultats obtenus depuis cette date sont présentés lors de cette journée du 18 mars 2010.

La note d'information sur le Réseau Français de Santé Animale est téléchargeable sur l'Intranet à l'adresse suivante :

http://www.reseaugds.com/index.php?option=com_remository&Itemid=42&func=fileinfo&id=2461

Les présentations des intervenants ne sont pas disponibles pour le moment sur le site du R.F.S.A. Certains d'entre eux nous les ont faites parvenir sous couvert de non diffusion afin que nous puissions vous restituer l'information la plus complète possible. Vous trouverez donc compilés ci-après les résumés fournis par les intervenants, complétés le cas échéant par des informations issues des diaporamas. Lors de complément, le titre de la présentation sera suivi d'un *. Ces résumés sont disponibles individuellement sur le site du R.F.S.A.. En bleu au sein des résumés, les éléments issus de la prise de note au cours de la réunion et les compléments.

Les participants ont également reçu un exemplaire du Bulletin Epidémiologique n°35, spécial F.C.O., que vous trouverez sur l'Intranet à l'adresse suivante :

http://www.reseaugds.com/index.php?option=com_remository&Itemid=42&func=fileinfo&id=2463

// Epidémiologie, clinique, diagnostic et pathogénèse

1) Bilan sur la situation épidémiologique de la F.C.O. en France (S. ZIENTARA)

Entre 1998 et 2006, 5 sérotypes du virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO ou Bluetongue – BTV –) ont émergé dans le bassin méditerranéen (BTV-1, 2, 4, 9, 16). La partie est du bassin méditerranéen (Grèce, Turquie) a vu émerger les sérotypes 1, 4, 9 et 16, en provenance des Proche, Moyen ou Extrême Orient. La partie ouest du bassin méditerranéen (Corse, Sardaigne, ...) a vu quant à elle émerger les sérotypes 1, 2, 4 et 16 en provenance de l'Afrique du Nord (le 2 en Corse en 2000, le 4 en 2003 et le 16 en 2004. Pas d'autres sérotypes isolés depuis les isolements viraux de 2004-2005). La Corse est le seul endroit où il y a eu co-circulation de virus sauvage et vaccinal malgré l'utilisation du vaccin d'Afrique du Sud contre le sérotype 2 et du vaccin atténué contre le sérotype 4 en 2004. Les essais d'innocuité sur les vaccins contre les sérotypes 2 et 4 réalisés par le laboratoire de Sophia Antipolis étant conformes, il n'y a pas eu d'essai pour le vaccin contre le sérotype 16. La vaccination des moutons en Corse avec ce vaccin a entraîné l'apparition de signes cliniques de F.C.O. chez les animaux vaccinés. Les analyses ont par la suite confirmé que les virus sauvages et vaccinaux de BTV-16 étaient identiques. Cet incident est dû aux différences de fabrication du vaccin, qui avaient en réalité été fabriqué en Afrique du Sud à partir d'une souche importée du Pakistan qui était moins atténuée. Les signes cliniques sur les moutons en Corse, alors que les moutons d'Afrique du Sud n'en avaient pas présenté lors de leur vaccination, sont probablement dus à des caractères génétiques.

En 2006, le virus de sérotype 8 fut isolé dans le nord de l'Europe. L'introduction de ce sérotype pourrait être due à l'importation d'un animal infecté. Un article publié par Claude SAEGERMAN en février 2010 sur le site plos one traite d'une étude en cours sur la détermination du lieu et de la date d'apparition du virus BTV-8 en Belgique en 2006. Il est téléchargeable par le lien suivant :

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0009405>

Au cours des cinq derniers mois de l'année 2006, le BTV-8 s'est étendu en Belgique, en Allemagne, aux Pays Bas et en France, où 6 cas ont été enregistrés cette année là. L'année 2007 s'est accompagnée d'une extension continue du BTV-8 en Europe ainsi que sur le territoire français. Fin 2007, 14 264 foyers étaient répertoriés en France. Dans le même temps, le sérotype 1 a présenté une extension, depuis l'Afrique du nord, sur le territoire espagnol. À la fin de l'année 2007, les premiers cas de FCO associés au sérotype 1 sont apparus dans le sud ouest de la France. L'année 2008 a été marquée par une poursuite de l'extension de la FCO à BTV-1 et à BTV-8 : le sérotype 1 présentait une extension vers le nord et vers l'est des foyers initiaux, alors que le sérotype 8 continuait de se répandre vers le sud du pays, et dans le reste de l'Europe vers les pays de l'Est. Plus de 30 000 cas furent rapportés en 2008.

En 2009, après une campagne de vaccination obligatoire contre les deux sérotypes 1 et 8, moins de 90 cas furent rapportés.

2) Typologie des signes cliniques de la F.C.O. de type 8 chez les bovins et les ovins : analyse des données recueillies lors de suspicion clinique en 2007 dans le département de la Meuse (E. GAY)*

La FCO-8 est arrivée dans le nord-ouest de l'Europe en 2006 dans des populations de grands et petits ruminants totalement indemnes. Les manifestations cliniques et épidémiologiques de cette épizootie européenne étaient visiblement très différentes de ce qui était décrit auparavant pour ce sérotype : pas d'atteinte des bovins, signes généraux (forte fièvre, amaigrissement, dépression), œdème de la face (congestion et œdème, voire ulcération ou cyanose, des muqueuses buccales et de la langue), catarrhe (jetage et ptyalisme), boiteries (inflammation des espaces interdigités), avortements et mortinatalité, complications pulmonaires possibles et mort en 8-10 jours ou guérison lente avec séquelles. Dans le département de la Meuse, plus de 80% des cheptels bovins et ovins ont été contrôlés dans le cadre du plan sanitaire de gestion de l'épizootie en 2007 (suspicion clinique ou analyse sérologique lors de mouvements d'animaux). 98% des élevages bovins comptaient au moins 1 positif et 84% des cheptels ovins. Au niveau animal, 81% des bovins étaient positifs, et 50% des ovins. Peu d'analyses quantitatives sur la clinique ayant été menées, l'objectif de cette étude était de décrire les signes cliniques de la FCO-8 observés chez les bovins et ovins à partir des données recueillies dans le département de la Meuse en 2007.

Les données sur les suspicions cliniques ont été colligées par la DDSV de la Meuse : 2 464 bovins (2 025 positifs et 439 négatifs) et 391 ovins (263 positifs et 128 négatifs). Les informations sur les signes cliniques étaient issues d'un questionnaire national standardisé renseigné par les vétérinaires lors de suspicion clinique. Une description des signes cliniques a été réalisée, puis une typologie a été élaborée par analyse des correspondances multiples et classification ascendante hiérarchique.

Les bovins suspects confirmés positifs présentaient une grande variabilité dans les tableaux cliniques décrits. Six signes étaient présents dans plus de 40% des cas : la dépression, l'amaigrissement, l'hyperthermie, l'irritation du mufle, le jetage et la raideur des membres. La typologie a permis d'identifier 6 groupes :

- 1) forme relativement bénigne (fréquence des signes cliniques dans la moyenne, symptômes pulmonaires et œdème de la face totalement absents),
- 2) forme podale (moins de signes cliniques au niveau de la bouche et de la tête, lésions podales systématiques, raideur des membres et dépression plus fréquentes),
- 3) forme pulmonaire (moins de signes au niveau de la bouche et de la tête, atteinte pulmonaire systématique, hyperthermie plus fréquente),
- 4) forme caractéristique grave et généralisée (plus de signes cliniques généraux et pulmonaires, œdème de la face systématique, plus de signes de jetage, irritation du mufle et symptômes oculaires),
- 5) forme pathognomonique de type catarrhe (plus de lésions et de congestion buccales, ptyalisme, jetage, irritation du mufle, œdème de la face, cyanose de la langue (1 cas sur 6 contre moins de 3% sur le total des cas),
- 6) forme peu spécifique affectant la reproduction (absence totale de signes cliniques caractéristiques au niveau de la tête, plus d'avortements et de problèmes de reproduction).

La comparaison avec les bovins suspects non confirmés a mis en évidence une très forte ressemblance sur le plan clinique.

Les ovins suspects confirmés présentaient aussi un tableau clinique très variable, mais les signes étaient plus fréquents et marqués que chez les bovins, notamment l'affection

catarrhale de la tête (avec, en plus des signes observés chez les bovins, un œdème de la face et un ptyalisme fréquents). La typologie a identifié 6 groupes :

- 1) forme aigüe et généralisée (nombreux signes généraux et locaux, œdème de la face et raideur des membres presque systématiques, cyanose de la langue et signes oculaires fréquents),
- 2) forme fruste avec atteinte générale (fréquence de la plupart des signes cliniques inférieure à la moyenne, exception pour la raideur des membres, hyperthermie et amaigrissement),
- 3) forme fruste avec atteinte générale mais sans signes caractéristiques (quasi-totalité des signes cliniques moins fréquents voire absents, dépression systématique),
- 4) forme pathognomonique aigüe (fréquence des signes généraux et locaux plus élevée surtout type catarrhe, amaigrissement deux fois moins fréquent),
- 5) forme caractéristique avec tropisme buccal (fréquence très élevée des signes de la sphère buccale, cyanose de la langue systématique, moins des autres signes généraux et locaux),
- 6) forme podale (dans la moyenne pour la plupart des signes caractéristiques, lésions podales quasi-systématiques, amaigrissement fréquent).

Là aussi les signes cliniques des ovins suspects non confirmés étaient très proches.

Le tableau clinique de cette épizootie de FCO met en évidence certains signes généraux peu spécifiques, mais aussi quelques signes caractéristiques difficilement attribuables à d'autres maladies, tels l'œdème de la face (mufler, bouche, yeux). Dans les deux espèces les formes cliniques rencontrées sont très diverses et les tropismes tissulaires variables. Cette diversité ainsi que la proximité des signes cliniques entre animaux confirmés et non confirmés impose la prudence quant à la qualification des troupeaux vis-à-vis de la FCO : la suspicion clinique n'est pas triviale, elle doit être portée à l'échelle du troupeau et être confirmée biologiquement sur plusieurs animaux.

3) Développement d'outils d'identification et de typage des orbivirus (S. ZIENTARA)

Dans le cadre de l'action A1 relative au développement d'outils d'identification et de typage des orbivirus, la détermination des séquences nucléotidique des segments variables (segment 2 qui code la protéine de surface externe VP2 et segment 10 qui code la protéine non structurale NS3) ou des segments plus conservés (segment 7 qui code la protéine de capsid interne VP7 et le segment 6 qui code la protéine VP6 à activité hélicase) a été effectuée. Ces segments ont été analysés pour les virus de la fièvre catarrhale ovine de différents sérotypes (1, 2, 4, 6, 8, 11). L'étude de toutes ces séquences a permis d'identifier des régions génomiques permettant de sélectionner des amorces de PCR. En collaboration avec des sociétés privées (AES et LSI), des trousse de RT-PCR en temps réel pour détection du génome des virus de la FCO et/ou de l'EHD (maladie épizootique hémorragique des cervidés) et des RT-PCR en temps réel de typage 1, 6 et 8 ont été développées. Les trousse de typage sont actuellement utilisées par un réseau de 61 laboratoires vétérinaires départementaux (après mise en œuvre d'essais inter-laboratoires d'aptitude organisés par le laboratoire national de référence de l'Afssa en 2008 et en 2009). Le laboratoire européen de référence, situé au Royaume-Uni, utilise les kits développés en France. La gamme de trousse de diagnostic utilisables s'est étoffée. Deux types de trousse peuvent être utilisées : Duplex (identification du type de virus F.C.O. + contrôle) et Triplex (identification du type de virus F.C.O. + identification du virus F.C.O. + contrôle). En cas de résultat positif

lors d'identification du virus et de résultat négatif pour le type recherché par la trousse Triplex, on sait alors qu'on a affaire à un virus F.C.O. mais dont le type n'est pas celui recherché. Le réseau de laboratoires en France est très fonctionnel et présente des qualités optimales.

La détection et la caractérisation de virus de la FCO isolés en Martinique ont été réalisées. Des bovins naïfs en provenance de la métropole ont été importés sur l'île : en 1 mois, ils ont tous été contaminés par les sérotypes présents. Une analyse phylogénétique des souches martiniquaises et une comparaison avec les souches qui circulent dans les Antilles ont été effectuées.

Un nouvel orbivirus, le Toggenburg virus (qui pourrait être le 25^{ème} sérotype du virus de la FCO), a été isolé en Suisse en 2008 sur des caprins qui ne présentaient pas de signes cliniques. Ce virus semble être un peu différent de celui de la F.C.O. mais sans l'être complètement. Il pourrait être issu de réassortiments. Les résultats d'une enquête virologique menée en France seront présentés.

Un autre orbivirus sera abordé : le virus de la maladie hémorragique des cervidés (ou epizootic hemorrhagic disease virus of deer ou EHDV) a été isolé à l'île de la Réunion en décembre 2009. L'épidémiologie de cette infection, les caractéristiques virologiques de l'EHDV, les manifestations cliniques et les méthodes de diagnostic seront décrites. Le sérotype 6 de ce virus est présent dans le bassin méditerranéen. L'impact est globalement le même que celui d'une infection par le BTV62 ou BTV-4. La morbidité est de quelques dizaines de pour cent, la mortalité varie selon les espèces et la situation physiologique. Les bovins sont sensibles aux sérotypes 2-6-7, les ovins le sont beaucoup moins.

Il existe 24 (25) sérotypes de F.C.O., 7/8 sérotypes d'EHDV, 9 sérotypes de peste équine. Ces virus sont capables de réassortiments c'est-à-dire d'échanger des segments dont chacun code pour une protéine, d'où des possibilités d'évolution génétique avec apparition de mutations sur chaque segment. La génétique inversée permet d'identifier le rôle des protéines de chaque segment. Il est donc possible d'identifier le gène responsable de la virulence et de développer des vaccins.

La peste équine ne touche que les équins, avec des taux de mortalité de 90 à 95%. Les ânes peuvent jouer un rôle de réservoir. Cette maladie est également transmise par des culicoïdes.

Ces orbivirus ont donc une structure similaire, mais des caractéristiques biologiques plus ou moins variées, ainsi qu'une grande diversité antigénique. A noter qu'il existe des réactions croisées entre les sérotypes 8 et 18 de F.C.O.

4) Tests sérologiques différentiels (S. ZIENTARA)

Afin de tenter de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés (tous ces animaux étant séropositifs quand leurs sérums sont analysés avec les tests ELISA actuellement commercialisés à base d'antigène VP7, protéine structurale du virus, conservé entre les 24 sérotypes), des méthodes sérologiques ont été développées. En effet, un animal infecté va produire des anticorps dirigés contre les protéines structurales et les protéines non structurales du virus, qui ne s'expriment que quand celui-ci se réplique dans l'organisme. Un animal vacciné sans avoir été infecté ne produira des anticorps que contre les protéines structurales car le vaccin est inactivé donc le virus ne peut plus se répliquer. Les protéines non structurales (NS1 qui intervient dans la morphogénèse virale, NS2 qui a une forte

affinité pour l'ARN et NS3 impliquée dans la libération du virus hors de la cellule) ont été exprimées et purifiées en système eucaryote et procaryote.

Des sérums de 385 ovins et caprins vaccinés ou infectés ont été testés vis-à-vis de ces antigènes. Des résultats préliminaires indiquent que les anticorps dirigés contre la protéine NS1 seraient susceptibles (sous réserve de disposer de vaccins hautement purifiés) d'être des marqueurs différentiels potentiels. **On ne trouve pas d'anticorps anti-NS1 en primovaccination, on en trouve parfois en polyvaccination.** Il est probable que des approches de développement de tests ELISAs compétitifs permettraient d'améliorer les performances de cette méthode.

Enfin, un rappel sur l'intérêt des protéines recombinantes (exprimées à l'Afssa-Lerpaz en système eucaryote) sera présenté (tests ELISA pour le diagnostic sérologique de la FCO ou de l'EHD).

5) Diagnostic sérologique de la F.C.O. (ELISA, SN) : état des lieux (E. ALBINA)*

L'infection d'animaux d'espèces sensibles par le virus de la FCO se traduit par la production d'anticorps pouvant être détectés par différents tests. Les anticorps produits peuvent reconnaître des antigènes conservés parmi les orbivirus ou spécifiques du séro groupe FCO ou d'un sérotype donné. Certains tests sérologiques détecteront tout type d'anticorps alors que d'autres seront spécifiques d'un sérotype. Les deux tests recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (manuel terrestre de l'OIE, sixième édition, 2008,

http://www.oie.int/fr/normes/mmanual/pdf_fr/Volume%201_pdf/Chap%202.1.3._Fi%C3%A8vre%20catarrhale_2008.pdf

pour le diagnostic sérologique de la FCO sont l'immunodiffusion en gélose et l'ELISA de compétition. L'ELISA est désormais préféré car ce test ne détecte que les anticorps spécifiques du séro groupe FCO alors que l'IDG peut également détecter les anticorps contre le virus de la maladie hémorragique épizootique (EHDV). Tous les tests ELISA mis en œuvre sont actuellement basés sur la détection d'anticorps dirigés contre la protéine de capsid interne VP7, conservée entre sérotypes FCO.

En France, cinq trousse commerciales pour la détection d'anticorps sériques contre la FCO sont agréées par la DGAL après contrôle technique initial effectué par le Laboratoire National de Référence sur la sérologie (CIRAD) : ce contrôle consiste à vérifier que les performances des trousse atteignent un niveau minimal en détectabilité et spécificité. Trois trousse sont des ELISA de compétition (**détection des anticorps 14-21 jours post-infection**) avec un anticorps monoclonal dirigé contre la VP7 et deux autres sont des ELISA sandwich où l'anticorps à détecter est d'abord fixé à l'antigène VP7 adsorbé au fond des plaques plastiques, puis révélé par un second antigène soluble, couplé à une enzyme. L'ensemble des tests disponibles permettent la détection des anticorps sériques dès 7-10 jours après infection. La plupart des tests ont été utilisés avec satisfaction au cours d'essais interlaboratoires organisés par le laboratoire communautaire de référence (Institute for Animal Health, Pirbright, UK). **Du fait de la vaccination de masse, l'ELISA n'est quasi plus réalisée.**

La séroneutralisation repose sur le principe de l'interaction d'anticorps contre les protéines de la capsid externe du virus FCO (VP2 et VP5). Ces anticorps préviennent la pénétration et donc la multiplication du virus dans les cellules sensibles. La neutralisation virale *in vitro* est

spécifique du sérotype qui a engendré les anticorps. Toutefois, il existe des réactions antigéniques croisées entre sérotypes et des infections multiples chez un même animal peuvent produire des anticorps neutralisant des sérotypes que l'animal n'a jamais rencontrés. Ceci a été démontré notamment dans le cadre de la surveillance sentinelle en Corse depuis 2005, basé sur le prélèvement mensuel de veaux âgés de 6 à 12 mois. Les prélèvements étaient analysés en première intention en ELISA au LAVD puis les positifs ou les douteux étaient envoyés au CIRAD pour séroneutralisation. Certains veaux étaient positifs pour tous les sérotypes présents en Corse (1-2-4-8-9-16), alors qu'on ne s'attendait pas à ce que des animaux de cet âge soient pluri-infectés. Lors du dernier essai interlaboratoire communautaire, une grande hétérogénéité de résultats a été obtenue avec le test de séroneutralisation : un travail en cours doit permettre si possible de mieux standardiser ce test.

6) Impact de la F.C.O. sur la reproduction des femelles (C. PONSART)*

Quelques rappels physiologiques préalables : pour se développer, l'embryon a besoin de réserves d'A.R.N., il faut donc au départ un ovocyte de bonne qualité. Sur 100 vaches mises à la reproduction, on estime que 90 vont être fécondées. Dès J16 après fécondation, l'embryon donne le signal embryonnaire pour maintenir la gestation. C'est important car les enquêtes sont basées sur l'étude de l'intervalle vêlage-vêlage.

Il y aura retour régulier en chaleur (à J21) si l'embryon est mort avant de donner le signal donc avant J16. S'il meurt après, il y aura retour en chaleurs décalé. Sur les 90 vaches fécondées au départ, 35 auront une mortalité embryonnaire précoce, 15 une mortalité embryonnaire tardive et 3 une mortalité fœtale.

On aura donc une fécondation avec réussite dans 5 à 39% des cas en race Prim'Holstein, avec $\frac{3}{4}$ des échecs précoces, mais des échecs plus tardifs peuvent avoir un impact important avec retard de retour en chaleurs et décalage par la suite.

Depuis son émergence au Nord de l'Europe en 2006, d'abord avec le sérotype 8 puis avec le sérotype 1 l'année suivante, la Fièvre Catarrhale Ovine (FCO) a soulevé de nombreuses questions quant à ses effets potentiels sur la reproduction chez les bovins comme chez les petits ruminants. Mounaix et *al.* (2008) ont observé que les taux de non-retour (sur insémination première, données nationales) ont été diminués de **6 % à 56 jours et de 12 % à 90 jours** entre les élevages foyers et les élevages non-foyers, chez les vaches laitières inséminées durant le 2nd trimestre 2007, au moment du pic de contamination. Aucun effet significatif n'a été observé chez les génisses. Après cette période (fin 2007), les effets ont été moins marqués. Ces résultats nationaux sont compatibles avec l'augmentation de la mortalité foetale observée à partir de 2 constats de gestation, réalisés en moyenne à 50 jours d'intervalle lors d'une enquête de terrain conduite dans la Meuse et la Moselle (Ponsart et *al.*, 2010).. Chez les petits ruminants, les premières estimations ont été obtenues suite à une enquête conduite dans les Ardennes (7 troupeaux de race Texel, ayant débuté la lutte en octobre 2007). En fin de lutte, 9 % des brebis étaient non gestantes ou mortes chez les positives contre 0 % chez les négatives (Ponsart et *al.*, 2008). La cyclicité des brebis n'a pas été affectée. La prolificité a été estimée à 1,6 agneau par brebis. Les enquêtes réalisées en 2008 dans des élevages ovins déclarés foyers ont montré une augmentation significative de la proportion des avortements observés par les éleveurs en octobre et novembre 2007 par rapport à 2006 (Mounaix et *al.*, 2008). L'augmentation de la mortalité foetale chez les bovins a également été rapportée en Belgique : **+ 57 avortons bovins par semaine entre 2006 et 2007, +80 avorteons bovins par semaine entre 2007 et la moyenne 2002-2005** (Meroc et *al.*, 2009). Dans le cas de la FCO, les symptômes s'expriment de façon

diverse. Dans la forme aiguë, une hyperthermie pouvant atteindre 42°C est observée conjointement aux autres symptômes. Cette **hyperthermie** peut à elle seule entraîner des échecs de gestation, en raison : **1/ de profils hormonaux altérés, liés aux modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire**, induisant une diminution de la sécrétion de GnRH ; **2/ d'une diminution de la qualité de l'ovocyte** (qui peut perdurer pendant les 2 mois qui suivent l'hyperthermie en liaison avec la durée du cycle de production des gamètes) ; **3/ d'une sensibilité particulière des jeunes embryons** vis-à-vis de l'hyperthermie (pour revue, Ponsart et al., 2003). **Des effets directs sont également observés**, *via* la contamination du tractus génital femelle. Les études consacrées à la production d'embryons *in vivo* ont montré que la donneuse se contamine fréquemment suite à l'utilisation de semence infectée (pas d'étude pour le BTV-8). Dans ces conditions, le virus a été isolé chez la donneuse à partir de prélèvements de sang, du col utérin, des cornes utérines et des ovaires (Schlafer et al., 1990). De plus, l'embryon au stade blastocyste est susceptible d'être infecté expérimentalement par le virus BTV-8, conduisant à un retard ou arrêt du développement embryonnaire (Vandaele, 2010 ; communication personnelle). Alors qu'il était classiquement admis que les sérotypes de BTV associés à des infections transplacentaires étaient liés à l'utilisation de **souches vaccinales vivantes** (MacLachlan, 2000), le passage transplacentaire avec une souche naturelle de BTV-8 a été décrit pour la 1ère fois suite à l'importation de 20 génisses gestantes originaires des Pays-Bas vers l'Irlande du Nord pendant la saison d'inactivité vectorielle (Menziés et al., 2008).

Les effets de la FCO sur la reproduction sont donc associés à une augmentation variable des mortalités embryonnaire et foetale chez les vaches. Ces effets peuvent être liés à la possible réplication du virus dans l'embryon et au passage transplacentaire du virus décrits pour le sérotype BTV-8. Il est hautement probable que la phase d'hyperthermie induite par l'infection virale soit associée à la non fécondation des ovules ou qu'elle entraîne des mortalités embryonnaires précoces, événements qui se traduisent par des retours en chaleurs sur cycle.

Enfin, une étude menée en Allemagne sur 3 vaccins n'a pas mis en évidence d'effet abortif ou tératogène de la vaccination sur les bovins et ovins concernés (Gethmann et al., 2009).

7) Transmission transplacentaire (S. ZIENTARA)

Récemment, plusieurs études de terrain ont permis de mettre en évidence une transmission transplacentaire de la souche de sérotype 8 circulant en Europe du Nord. Des études belges et hollandaises ont permis de mettre en évidence une transmission du virus de la mère au veau dans près de 48 % des avortements où l'implication de la FCO est suspectée, c'est-à-dire lorsque la mère a présenté des manifestations cliniques de fièvre catarrhale au cours de sa gestation. Les mécanismes impliqués dans la transmission transplacentaire ne sont pas encore connus. Des hypothèses évoquent la possibilité d'un franchissement du placenta *via* des monocytes infectés ou à la suite de l'infection des cellules du trophoblaste. L'émergence du virus de sérotype 8 en Europe a provoqué une augmentation du nombre d'avortements dans certaines régions en France. Un exemple de mise en évidence de lésions congénitales chez des veaux nés de mères vaccinées mais infectées de façon concomitante.

8) Etude de la transmission transplacentaire bovine du BTV-8 dans la Nièvre (G. ZANELLA)

Une étude pour estimer le passage transplacentaire du BTV-8 a été mise en place dans le département de la Nièvre : entre les mois de novembre 2008 et avril 2009 des prélèvements ont été collectés sur 780 couples vaches/avortons et 7 couples vaches/veaux dont les veaux présentaient des signes évocateurs de la FCO. Les mères ont été testées en sérologie et en PCR. Les avortons ont été testés en PCR sur la rate (n=658) sur le sang (n=156, 39 également

testés en sérologie), ou sur les deux (n=14, 3 également testés en sérologie). L'isolement virologique a été tenté à partir de la rate des animaux PCR-positifs sans succès. Sur les 780 avortements, dont 38 étaient gémellaires, 16,4% ont donné lieu à des avortons positifs (PCR ou sérologie). 94% des mères de ces avortons positifs ont mis bas ou avorté entre 7 et 9 mois de gestation et 85% ont été inséminées avant le mois de juin 2008, date à laquelle on estime qu'un nombre important d'élevages de la Nièvre auraient pu être infectés. A cette date, elles avaient entre un et quatre mois de gestation. 60% des mères d'avortons positifs étaient PCR-négatives. Sur les 42 avortons pour lesquels des résultats de sérologie étaient disponibles, 12 étaient séropositifs / PCR-négatifs et 1 séronégatif /PCR-positif. Ces 13 avortons étaient âgés de 8 à 9 mois et les mères de deux d'entre eux étaient PCR-positives. La présence d'un avorton séronégatif/PCR-positif pourrait indiquer une possible immunotolérance au BTV-8, déjà évoquée par De Clercq *et al* (2008). Des informations sur le statut PCR, sérologique et l'état vaccinal étaient disponibles pour 116 des 128 mères d'avortons PCR-positifs ou séropositifs : parmi les 36 mères non vaccinées, 18 mères étaient PCR-négatives et séropositives. La comparaison de la concentration moyenne d'ARN viral (dans le sang ou la rate) des avortons selon le statut PCR de leurs mères a montré qu'elle était plus élevée lorsque la mère était PCR-positive (sang : $p=0,0001$; rate : $p=0,002$). La concentration moyenne d'ARN viral chez l'avorton (sang ou rate) était également plus élevée que celle des mères ($p<0,0001$ pour les deux comparaisons). En revanche, pour un statut PCR donné de la mère, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre la concentration moyenne d'ARN dans le sang et dans la rate. Des troubles nerveux (cécité, ataxie, tourner en rond ...) ont été notés pour 61 animaux dont 41 étaient PCR-positifs ou séropositifs. Parmi les 38 paires de jumeaux, les deux jumeaux étaient PCR-positifs pour 3 paires, pour 5 paires seul l'un des jumeaux était PCR-positif, et pour toutes les autres paires les deux jumeaux étaient PCR-négatifs. L'effet de la vaccination contre le BTV-8 a été examiné en sélectionnant les vaches qui avaient été vaccinées avant juin 2008. Sur les 71 mères ayant été vaccinées avant cette date, l'échec vaccinal (un résultat positif au moins chez la mère ou l'avorton) a été estimé à 12%.

II/ Epidémiologie et vecteurs

1) Dynamique spatio-temporelle de l'épizootie (résultats intermédiaires) (M. PIOZ)

Ce travail de recherche, réalisé dans le cadre d'un post-doctorat, vise d'une part à estimer la vitesse de diffusion du front de l'infection par le virus BTV-8 en France en 2007 et 2008, et d'autre part à expliquer par des facteurs écologiques les variations de cette vitesse de diffusion afin de comprendre pourquoi le front a progressé plus ou moins rapidement selon les lieux et les périodes de l'année. À ce jour, seul le premier aspect a été traité et fait l'objet de la présentation.

À l'échelle de la France entière 10 994 communes ayant eu un cas clinique entre juillet 2007 et décembre 2008 ont été analysées. Seule la date du 1^{er} cas clinique détecté dans chaque commune a été prise en compte. Considérant que le front ne progressait pas pendant les trois mois d'inactivité vectorielle (janv-mars 2008), cette période a été exclue de l'analyse. En utilisant la méthode d'Analyse des Surfaces de Tendance (Trend Surface Analysis ou TSA) nous avons modélisé la date à laquelle chaque commune a été atteinte, puis avons déduit de cette date modélisée la vitesse instantanée de passage du front dans la commune. Cette méthode a été précédemment utilisée pour estimer la vitesse de progression du front de

rage et de peste aux USA. Notre modèle, un polynôme de degré 2, explique 85% des variations observées de la date d'apparition clinique de la maladie dans les communes.

En représentant les communes nouvellement détectées infectées semaine par semaine, nous avons constaté que le front progressait en « tâche d'huile » depuis la frontière franco-belge. Néanmoins des communes nouvellement infectées sont observées en arrière du front plusieurs semaines après le passage initial du front. Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce phénomène : soit une détection tardive de communes déjà infectées (plausible du fait que les symptômes sont parfois frustrés), soit une infection plusieurs semaines après le passage du front, suite à une arrivée tardive des *Culicoides* infectés dans des élevages jusque là restés indemnes (plausible également). Aucune hypothèse ne l'emporte aujourd'hui, les deux se sont peut-être produites.

La vitesse de progression du front varie selon la saison et la zone géographique ; elle est comprise entre 0,8 et 6 km/jour, avec une moyenne de 1,7 km/jour. Ces valeurs sont proches de celles estimées par Gerbier *et al.* (2008) : 10 à 15 km/semaine soit 1,4 à 2,1 km/jour. Pour 80% des communes, la vitesse instantanée de progression du front est inférieure à 2 km/jour, valeur en adéquation avec une progression du front due au déplacement des vecteurs de proche en proche ou aux changements de pâtures des animaux. Quelques vitesses présentent des valeurs élevées, comprises entre 4 et 6 km/jour ; elles concernent moins de 0,1% des communes et pourraient être dues à des déplacements d'animaux infectés ou au transport passif des *Culicoides* par le vent. Ainsi, dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'efficacité des mesures de police sanitaire de restriction des mouvements d'animaux pour réduire la vitesse de diffusion de l'infection.

La prochaine étape de ce travail consistera à identifier les facteurs écologiques qui ont influencé la vitesse de progression du front, liés par exemple à l'écologie des *Culicoides*, à la densité des animaux d'élevage ou à la mise en place de la vaccination.

2) Description de l'épidémie à BTV-1 en 2008 (R. LANCELOT)*

La fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie virale vectorielle non contagieuse des ruminants. Le virus de la FCO (BTV, *Orbivirus*, Reoviridae) est transmis par des femelles hématophages de moucheron piqueur du genre *Culicoides* (Diptera, Ceratopogonidae). Le sérotype 1 est apparu en Algérie, au Maroc et en Italie (Sardaigne) au cours de l'été et l'automne 2006, puis en Tunisie et dans le Sud de l'Espagne à l'été 2007, avant de gagner le nord de l'Espagne et la France à l'automne. En 2007, trois foyers de FCO à BTV de sérotype 1 (BTV-1) ont été notifiés en France, dans les départements des Landes et des Pyrénées-Atlantiques, vraisemblablement à la suite d'une introduction à partir de l'Espagne (Pays Basque). Cet épisode s'est arrêté en hiver pour reprendre au printemps 2008 sous forme d'une vague épizootique qui s'est étendue à plusieurs départements du sud-ouest, malgré la campagne de vaccination obligatoire contre le sérotype 1 lancée en mars 2008 dans les départements 32-40-64-65, et étendue à l'été et à l'automne 2008 (1.35 millions de bovins et 2.1 millions d'ovins vaccinés).

Dans cette étude, nous avons décrit l'évolution spatio-temporelle du BTV-1 au cours de l'année 2008. L'indicateur épidémiologique de base était l'incidence mensuelle, c'est-à-dire le nombre de nouveaux foyers de FCO (au moins 1 animal positif au test par RT-PCR de diagnostic du virus BTV-1) par département et par mois. L'unité épidémiologique était le troupeau. Des taux d'incidence annuels cumulés ont été calculés pour chaque espèce sensible (ruminants domestiques).

Le virus BTV-1 s'est propagé dans 19 départements durant le 2^{ème} semestre 2008. Les bovins et les ovins ont été les espèces les plus touchées. Au total, 4837 enregistrements ont été traités jusqu'en mars 2009 dont 4156 suspicions cliniques et 515 suspicions suite sérologie ou surveillance sentinelle. Seuls les foyers issus de suspicions cliniques et pour lesquels l'espèce concernée était correctement renseignée ont été conservés. Au total, on comptait donc 1784 foyers bovins, 2111 foyers ovins, 49 foyers caprins et 6 autres (3 foyers sur des lamas, 2 sur des yacks et 1 sur des alpagas). Le 1^{er} foyer a été déclaré fin mai 2008 dans l'Ariège et le dernier mi-décembre dans le Tarn et Garonne, avec un double pic de déclarations entre début août et fin septembre.

Les taux d'incidence cumulée les plus forts ont été observés dans l'Ariège (34% des troupeaux) et la Haute-Garonne (31% des troupeaux). A l'inverse, les départements ayant bénéficié de campagnes de vaccination précoce en 2008 (Pyrénées-Atlantiques, Gers, Landes et Hautes-Pyrénées) ont été faiblement touchés. Les forts taux d'incidence observés en Ariège et Haute-Garonne pourraient s'expliquer par la proximité avec les premiers départements atteints, l'absence de vaccination précoce, ainsi que des conditions de température hivernale favorables à la persistance de populations de culicoïdes – voire à une transmission à bas bruit du virus BTV- 1. A la reprise de l'activité vectorielle, les vents dominants Ouest-Est (tramontane) ont probablement favorisé la dispersion passive des vecteurs. Cette étude descriptive de l'épizootie de FCO à BTV-1 en France en 2008 doit être complétée par des travaux permettant d'évaluer d'autres indicateurs épidémiologiques. Des équipes européennes travaillent ainsi actuellement – en collaboration avec l'Afssa et le CIRAD - à la modélisation de la dissémination des culicoïdes infectés par le vent.

3) Impact de la F.C.O. sur la mortalité des bovins (J-B. PERRIN)*

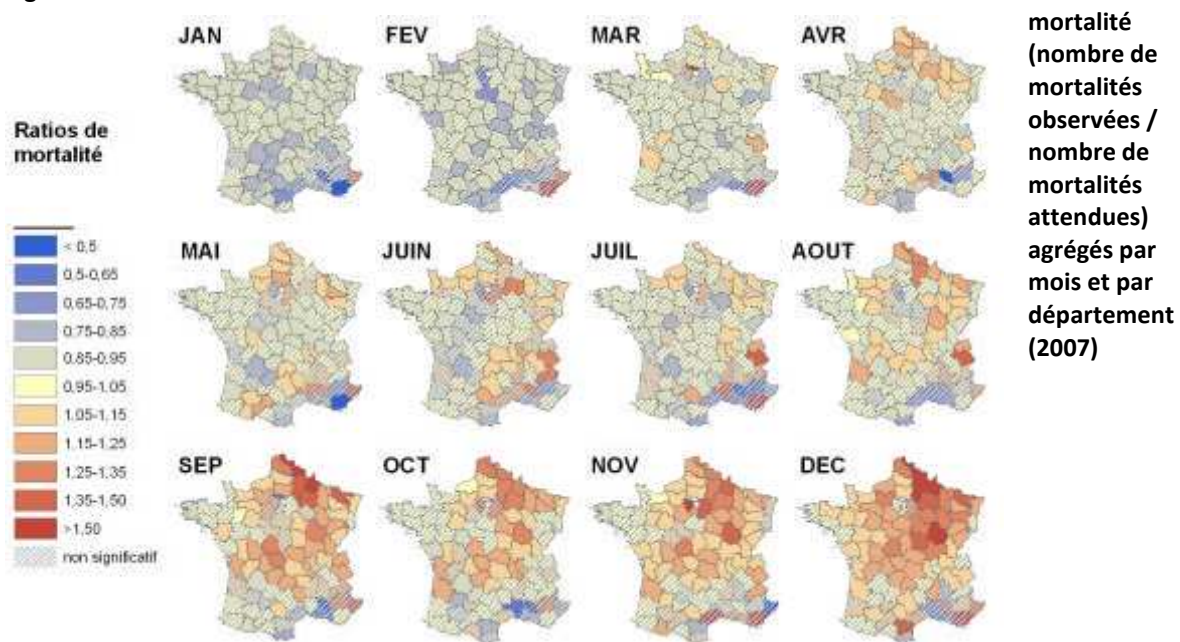
Les mortalités liées à la F.C.O. ont été bien décrites chez les ovins, ce qui est moins évident chez les bovins notamment du fait des difficultés à identifier les foyers (notamment de par une clinique peu spécifique) et les mortalités dues à la F.C.O.

L'approche développée par l'Inserm pour étudier les effets de la canicule de 2003 dans la population humaine a été adaptée afin de décrire les excès de mortalité survenus dans la population bovine française au cours de l'épizootie de FCO-8. Dans chaque département, les notifications de mortalité transmises à la Base de Données Nationale d'Identification depuis 2001 (près de 7,5 millions au total) ont été analysées en trois étapes :

- modélisation de l'évolution temporelle des effectifs de mortalité (par semaine et catégorie d'âge) à partir d'une période de référence (2001-2006) ;
- utilisation des modèles pour prévoir les effectifs de mortalité en 2007 ;
- comparaison des effectifs de mortalité attendus (A) et observés (O).

Les résultats indiquent que le second semestre 2007 a été marqué en France par une augmentation des notifications de mortalité bovine (+50 000 par rapport au nombre attendu), particulièrement importante dans les départements du Nord-est de la France (Figure 1). Dans le département de la Meuse, où les excès de mortalité ont été analysés à l'échelle hebdomadaire, l'augmentation des mortalités est contemporaine de celle des déclarations de foyers de FCO. Si d'autres causes que la FCO ont sans doute joué un rôle, la répartition spatio-temporelle des surmortalités identifiées laisse supposer qu'elles sont principalement dues à l'épizootie de FCO-8 survenue en 2007.

Figure 1: Ratios de



Des augmentations significatives de mortalité ont été relevées dans toutes les catégories d'âge sauf dans celles correspondantes aux animaux de 2 à 5 ans. L'excès relatif de mortalité le plus élevé (+16%) est observé chez les veaux de 1 à 2 mois, le second (+13%) dans la catégorie des bovins de plus de 10 ans.

Cette approche alternative permet de valoriser à peu de frais la collecte standardisée des données de mortalité organisée par la DGAI avec les éleveurs. Elle vient compléter les méthodes d'estimations classiques de la mortalité (basées sur la comparaison entre un groupe de cas et un groupe de témoins), délicates à utiliser dans le cas de l'épizootie de FCO, pendant laquelle il a été difficile d'identifier les élevages effectivement touchés et leur date réelle d'infection.

Des études pour comparer avec un autre département non touché par la F.C.O. sont envisagées, ainsi qu'un ajustement du modèle pour différencier les élevages laitiers et les élevages allaitants.

4) Evaluation des effets du changement climatique sur la F.C.O. en Europe (H. GUIJ)

Depuis 1998, l'Europe fait face à une série d'émergences sans précédent de virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO). Cette maladie est transmise par différents vecteurs selon les zones géographiques : le vecteur afro-tropical *Culicoides imicola* est le vecteur principal dans le Sud de l'Europe alors que dans le Nord et l'Est ce sont des espèces autochtones (Paléarctiques) de *Culicoides* qui sont impliquées dans la transmission. Les émergences de FCO, notamment dans le Sud de l'Europe, ont été attribuées au changement climatique bien qu'aucune étude n'ait encore réellement quantifié ce lien.

Afin d'évaluer les effets des changements climatiques passés et futurs sur la distribution de la FCO en Europe, nous proposons une démarche reposant sur l'intégration de données climatiques observées et simulées au sein d'un modèle épidémiologique de transmission, le taux de reproduction de base (R_0). Nous illustrons ici l'application de cette démarche à la FCO en Europe.

L'intégration dans le modèle R_0 de données climatiques observées (1961-2008) permet de reproduire convenablement de nombreux aspects des distributions passées de FCO dans l'Ouest de l'Europe, notamment son émergence dans le Nord-Ouest en 2006. En effet, l'année 2006 apparaît comme l'année présentant le risque d'émergence de FCO le plus élevé depuis 1961, même si d'autres introductions du virus de la FCO auraient pu entraîner des épizooties, en particulier dans les années 1990. Les résultats montrent également que les phénomènes responsables de l'émergence de la FCO diffèrent entre le Nord et le Sud de l'Europe : dans le Sud, l'apparition de la maladie semble être en lien étroit avec la distribution de *Culicoides imicola* alors que dans le Nord, elle est fortement influencée par la durée de la période d'incubation extrinsèque (durée du cycle du virus au sein de l'insecte) et le taux de piqûre journalier.

Les données climatiques futures sont issues d'un ensemble de 11 modèles climatiques régionaux à haute résolution spatiale. Leur intégration dans le modèle R_0 permet de simuler la distribution future (2011-2050) de la FCO tout en estimant les incertitudes liées à ces simulations. Les résultats suggèrent que le risque de FCO va continuer de croître dans le futur, de façon plus rapide dans le Nord-Ouest que dans le Sud-Ouest de l'Europe.

Cette démarche permet donc à la fois de quantifier les risques futurs liés à une maladie mais également de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents en cause. Elle pourrait s'appliquer à d'autres maladies, vectorielles ou non, afin d'évaluer l'effet du changement climatique sur les risques futurs liés à ces maladies et leur niveau d'incertitude.

5) Diversité et dynamique des *Culicoides*, vecteurs du virus de la F.C.O. en France (T. BALENGHIEN)*

Depuis 2002, suite à l'apparition des premiers foyers de Fièvre catarrhale ovine (FCO) en Corse, les populations de *Culicoides* (Diptera : Ceratopogonidae) sont suivies dans les élevages français à l'aide de pièges lumineux. Le nombre et la répartition des pièges, ainsi que le rythme des piégeages, ont évolué au cours des années en fonction de la situation épidémiologique de la FCO. D'abord, l'entomo-surveillance a été focalisée sur la région méditerranéenne et sur la dynamique de *Culicoides imicola*, alors qu'aujourd'hui, avec l'extension de la FCO, l'ensemble du territoire est couvert par 160 pièges fonctionnant hebdomadairement ou mensuellement selon la saison. Les objectifs de cette entomosurveillance visent à (i) faire l'inventaire des espèces de *Culicoides*, (ii) suivre leur dynamique de population et (iii) déterminer les dates de début et fin d'activité.

La diversité des *Culicoides* dépend fortement de la zone éco-climatique. Sur les 3939 prélèvements reçus en 2009, on compte en moyenne 250 *Culicoides* par prélèvement soit au minimum 1 million de *Culicoides*. En 2009, près de 70 espèces de *Culicoides* ont été capturées (sur les 84 reportées en France et les 1300 connues au monde), dont une, *Culicoides abchazicus*, est nouvelle pour la faune de France. Dans la zone méditerranéenne, *Culicoides newsteadi* est l'espèce dominante associée à *C. imicola* en Corse. Le système de surveillance a détecté des individus erratiques de *C. imicola* en 2003 sur le continent et l'établissement de populations en 2004 dans le département du Var. En dehors de la zone méditerranéenne, les espèces du groupe *Obsoletus*, c'est-à-dire les espèces jumelles du complexe *Obsoletus* (*Culicoides obsoletus* et *Culicoides scoticus*), *Culicoides dewulfi* et *Culicoides chiopterus*, sont largement dominantes avec environ 80 % des spécimens capturés. La proportion des espèces *C. dewulfi* et *C. chiopterus* diminue à l'intérieur de ce

groupe en même temps que la latitude et ces deux espèces deviennent rares dans le sud-ouest de la France.

La dynamique saisonnière est très variable selon les espèces, et pour une même espèce d'une année à une autre ou d'une région à une autre en fonction notamment des conditions météorologiques. Les dates de début et de fin d'activité des *Culicoides* semblent fortement corrélées à la température et varient ainsi selon la région.

En conclusion, ce suivi entomologique à long terme et large échelle permet d'établir des corrélations entre la distribution et la dynamique des espèces de *Culicoides* et les facteurs climatiques et écologiques pour mieux comprendre la présence et le rôle de ces espèces autochtones ou exotiques dans l'émergence et la transmission de cet arbovirus.

6) Circulation et impact des virus de la F.C.O. chez les ruminants sauvages en France (S ROSSI)

Depuis le début des années 2000, une surveillance de la fièvre catarrhale ovine (FCO) a été conduite dans plusieurs pays européens, mettant en évidence la séroconversion des espèces de ruminants sauvages. Si le rôle des troupeaux domestiques dans l'émergence et la propagation des virus de la FCO en Europe est admis, la question de l'installation d'un réservoir sauvage capable de maintenir la présence des virus de la FCO indépendamment des mesures de prophylaxie entreprises en élevage se pose. Par ailleurs, se pose aussi la question d'un impact de ces virus sur la démographie des ongulés sauvages pour les gestionnaires de la faune sauvage. Dans le but de décrire la situation sanitaire et l'impact de la FCO dans les populations d'ongulés sauvages, l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) mène, depuis 2008, une étude en partenariat avec le laboratoire Merial, l'Afssa, les fédérations de chasseurs et sociétés de chasse, les laboratoires vétérinaires départementaux et l'Office national des forêts. Cet article présente un premier bilan des résultats de la surveillance active menée en 2008-2009, ainsi que des résultats de la surveillance passive renforcée depuis fin 2007.

Les principales espèces de ruminants sauvages ont été ciblées, à savoir : le Cerf Elaphe (*Cervus elaphus*), le Mouflon Méditerranéen (*Ovis gmelini musimon*), le Chevreuil (*Capreolus capreolus*), le Chamois (*Rupicapra rupicapra*), l'Isard (*Rupicapra pyrenaica*) et le Bouquetin des Alpes (*Capra ibex*). Nous avons sélectionné des unités de populations sauvages issues de 14 départements de façon à obtenir un échantillon représentatif des différentes éco-régions et situations de la FCO dans les troupeaux domestiques en France. Une analyse sérologique a été réalisée en 1ère intention sur chaque sérum (animaux chassés ou capturés), puis la présence de virus a été confirmée par PCR quantitative. Une recherche du virus en ovoculture a ensuite été réalisée par le LNR de l'Afssa sur des prélèvements positifs en RT-PCR. Au cours de la saison 2008-2009, 1331 ruminants sauvages capturés ou chassés ont fait l'objet de prélèvements en vue d'analyses. Les virus de la FCO semblent avoir largement circulé chez le Cerf avec une séroprévalence globale de 40,9% (IC à 95% [35,8% ; 46,0%]) pouvant varier de 8% à plus de 70% selon le territoire. Les cerfs séropositifs étaient le plus souvent positifs en RT-PCR (84,0%, IC à 95% [80,2 ; 87,9%]). Certains cerfs positifs en RT-PCR étaient observés en janvier-février avec des charges virales importantes (Ct < 32) sans pour autant présenter de résultat positif en ovoculture. Le typage confirme la présence du virus BTV1 dans les Pyrénées et du BTV8 dans les territoires du reste de la France. Les autres espèces de ruminants sauvages n'ont pour leur part été que très sporadiquement infectées (0 à 2% de séropositifs selon le territoire). Par ailleurs, 121 cadavres collectés dans le cadre du réseau SAGIR ont fait l'objet d'une recherche des virus FCO par PCR. Seuls 6 cerfs (sur 15 testés) étaient positifs en PCR, dont un présentant des lésions compatibles avec une atteinte virale aiguë. Ces résultats suggèrent qu'une importante proportion de cerfs a contracté les virus de la FCO au cours de l'année 2008, sans pour autant qu'on détecte une hausse de la mortalité

en rapport avec un syndrome évocateur de FCO dans cette espèce. Un prolongement de cette étude permettrait de mieux appréhender la variabilité d'évolution de la FCO dans les populations sauvages et l'installation d'un potentiel réservoir de l'infection chez le Cerf.

III/ Vaccins

1) Efficacité des vaccins inactivés à sérotype 8 chez les caprins (S. ZIENTARA)

Une souche de la FCO sérotype 8 a été évaluée afin de pouvoir l'utiliser dans le cadre d'essai d'efficacité de vaccins inactivés chez les caprins. La souche de virus BTV8, isolée d'un bovin virémique, a été inoculée à 8 chèvres, 5 brebis, 5 béliers par voie sous-cutanée et intradermique. L'apparition des signes cliniques, la cinétique d'apparition des anticorps, la durée de la virémie ainsi que la charge génomique ont été étudiées.

Les signes cliniques sont apparus moins intenses chez les caprins que chez les ovins. L'intensité et la durée de la PCRémie sont aussi réduites chez les caprins par rapport à celles observées chez les ovins.

Le génome viral a été détecté dans le lait des chèvres à un niveau cependant inférieur à celui détecté dans le sang. Cette souche virale a présenté toutes les caractéristiques pour être utilisée dans le cadre d'un essai d'efficacité de vaccins inactivés sur caprins.

En février 2009, une expérimentation visant à évaluer l'efficacité de vaccins inactivés contre la FCO de sérotype 8 chez les caprins a été mise en oeuvre.

L'étude a été effectuée avec 30 chevrettes-«saanen» âgées de 3 à 4 mois d'un élevage de caprins dans les Deux-Sèvres. Ces chevrettes n'étaient pas infectées par le virus FCO avant le début de l'étude (absence d'anticorps, pas de détection du génome viral par RT-PCR en temps réel dans le sang). Trois lots de 10 chevrettes ont été constitués : témoin, vaccins B (BTV PUR? Alsap 8, Merial S.A.S.) et D (BOVILIS BTV8?, Intervet/Schering-Plough Animal Health). Les 2 lots de chevrettes ont été vaccinés à 28 jours d'intervalle. Vingt-et-un jours après le rappel, 27 chevrettes sur les 30 ont été infectées avec la souche d'épreuve utilisée dans l'essai décrit précédemment chez les moutons (souche fournie par le Friedrich-Loeffler-Institut, Riems, Allemagne). Trois chevrettes ont dû être exclues de l'essai pour des raisons indépendantes de BTV. Les valeurs de Ct obtenues (nombre de copies de génome) chez les chevrettes témoins sont conformes aux résultats précédemment décrits chez les moutons. Dans les 2 lots vaccinés, de très faibles quantités de génome viral BTV-8, résiduel de l'inoculation sont détectées chez plusieurs chevrettes uniquement immédiatement après l'inoculation. Tous les résultats de RT-PCR des jours suivants sont négatifs. Les animaux vaccinés contre ce sérotype 8 du virus de la FCO, avec les 2 vaccins testés ont totalement bloqué la réplication du virus FCO sérotype 8 utilisé pour l'épreuve virulente.

2) Bilan de pharmacovigilance (D. MOUROT)

Dans le cadre de la vaccination FCO, l'ANMV a, depuis mars 2008, exercé une surveillance particulière sur les effets indésirables observés.

En particulier, la réunion presse de décembre 2009 a permis de présenter le bilan des déclarations au 30 novembre 2009 et d'annoncer un certain nombre d'objectifs pour l'année 2010.

Parmi les mesures annoncées lors de cette réunion, la mise à disposition de la télédéclaration est effective depuis la mi-février et le retour d'information vers les déclarants a commencé le 15 janvier 2010.

Ce retour vers les déclarants concerne non seulement le rattrapage des cas reçus en 2009, mais également le retour immédiat pour les cas de la campagne 2009-2010 reçus par télédéclaration ou par courrier.

Le réseau de vétérinaires « référents » sensibilisés à la pharmacovigilance afin de mieux appréhender le rôle exact des vaccins au niveau de l'impact sur la gestation est en cours de constitution. Des discussions ont eu lieu sur les investigations à mener en cas d'avortement et un protocole sera prochainement proposé. Ce réseau pourrait être pleinement opérationnel pour la prochaine campagne si celle-ci a lieu.

Au niveau des effets indésirables de la campagne en cours, les cas concernent toujours préférentiellement les bovins, soit près de 90 % des 272 cas enregistrés. Trois effets indésirables représentent la majorité des déclarations : les avortements (43 %), les chocs (41 %) et les réactions au site d'injection (13 %).

L'imputation B (probable) s'établit à 14 % pour les avortements et à 60 % pour les chocs. Les réactions au site d'injection conduisent dans 90 % des cas à la mort de l'animal.

Un bilan de la campagne actuelle sera établi fin juin 2010.

IV/ Table ronde (Animée par M. GAYET – G.D.S. France et G. BOSQUET – S.N.G.T.V.)

Les questions posées par les animateurs, qui sont les interrogations du terrain, et les réponses apportées par les intervenants sont disponibles sur l'Intranet à l'adresse suivante :

http://www.reseaugds.com/index.php?option=com_remository&Itemid=42&func=fileinfo&id=2462

Conclusion générale

1/ Bases scientifiques d'une approche collective des mesures de lutte contre les maladies émergentes (B. TOMA)

La démarche scientifique est souhaitable pour la réflexion précédant les quatre actions successives de la lutte contre les maladies émergentes : anticiper, se préparer, intervenir et faire le bilan.

- L'**anticipation** passe par une *veille sanitaire* et par une tentative de *hiérarchisation des dangers*, notamment pour les dangers avérés, qui nécessite des informations épidémiologiques fiables sur la situation épidémiologique dans les pays voisins et ceux plus lointains. Hiérarchisation des dangers et *surveillance épidémiologique au plan international* sont d'autant plus fiables que réalisées de manière rationnelle.

- La **préparation** à affronter un danger implique diverses actions :

- L'organisation d'une *surveillance épidémiologique nationale* adaptée aux caractéristiques de chaque danger à détecter et située au sein d'un ensemble national cohérent et performant ;

- L'appréciation du risque dans différentes situations possibles ;

- La définition de l'objectif à atteindre en fonction des caractéristiques de la maladie et des moyens de lutte envisageables ;

- Une *analyse coût/bénéfice* de différents scénarios selon l'objectif retenu et/ou différentes modalités permettant de l'atteindre ;

○ La préparation des *armes* nécessaires, de diagnostic, de dépistage, de vaccination et des textes réglementaires (plans d'urgence).

● L'**intervention** consiste en l'application des mesures prévues si la maladie émergeant était attendue. Le choix entre *l'abattage et la vaccination* (quand le vaccin est disponible) ou leur emploi parallèle dépend d'une analyse évolutive, devant tenir compte d'un ensemble complexe d'informations comme le mode habituel de transmission de l'agent pathogène, la proportion moyenne de foyers d'infection s'exprimant cliniquement, la situation épidémiologique, *etc.*

En cas d'émergence d'une maladie non attendue, les principes demeurent les mêmes, mais ils sont à utiliser dans l'urgence et sans préparation.

● L'établissement de **bilans périodiques** avec retour d'expérience doit permettre l'adaptation des mesures en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique : modification de la surveillance épidémiologique, poursuite ou non de la vaccination, utilisation éventuelle de l'abattage en phase d'éradication, *etc.*

L'exemple de la FCO permet d'illustrer les points forts et les points faibles de l'ensemble de cette séquence en France.

2) Clôture par J-L ANGOT (D.G.AI)

La situation sanitaire française eu égard à la FCO s'est fortement améliorée en 2009, puisque nous avons déclaré 83 foyers, à comparer aux 32 000 foyers de l'année 2008. La vaccination obligatoire sur l'ensemble du territoire a ainsi montré son efficacité.

Les pertes directes et indirectes dues à la maladie sont ainsi réduites.

Néanmoins, la vigilance reste de mise, la France n'étant pas à l'abri de l'introduction potentielle d'un nouveau sérotype. C'est pourquoi la DGAI maintient un réseau de surveillance à l'échelle nationale, tant virologique qu'entomologique. L'ensemble des acteurs du réseau de surveillance entomologique ont ainsi été réunis il y a un mois afin de faire le bilan de la surveillance des vecteurs en 2009.

Dans un tel contexte, il est important de poursuivre les travaux de recherche autour de cette maladie, visant à mieux la connaître pour mieux la maîtriser.

Il est nécessaire de souligner à l'occasion de cette nouvelle journée d'échanges d'information scientifiques et techniques sur la FCO l'extraordinaire appui du réseau français de santé animale dans le paysage sanitaire français.

? extraordinaire car ce réseau crée les synergies attendues entre la recherche publique et la recherche privée, en miroir de la plateforme européenne de santé animale;

? extraordinaire car ce réseau de rencontre entre les acteurs de terrain et la recherche établit le lien indispensable entre les besoins de connaissance sur le risque et les équipes susceptibles de construire les éléments de réponse indispensables à la gestion du risque.

L'initiation, et la coordination par la direction scientifique de l'AFSSA, des travaux conduits sur la FCO, au sein du réseau français de santé animale, nous a permis :

- d'identifier les connaissances nécessaires à la compréhension et gestion de la maladie,
- de disposer très vite de protocoles expérimentaux pertinents proposés par des équipes compétentes
- de convaincre en quelques jours seulement du fait de cet engagement collégial les autres partenaires financiers : le Fonds national de l'élevage, France Agrimer, et l'industrie du médicament vétérinaire

- de maintenir, par les comptes-rendus d'avancement des études au cours de réunions téléphoniques associant les différentes équipes, un échange permanent entre les organismes scientifiques et techniques impliqués.

Conduite exemplaire mais il y a encore des marges d'amélioration : les priorités de travail arrêtées par la DGAL n'étaient pas partagées par tous, les scientifiques ont rencontré encore quelques difficultés pour recruter les élevages/animaux pertinents pour leurs études ; l'institut de l'élevage a été confronté à une très grande hétérogénéité des données à traiter. Et là encore je me réjouis de cette réactivité du RFSA qui a déjà analysé ces difficultés et intégré les facteurs clés de succès de cette opération dans un document de travail visant à capitaliser cette expérience dans le contexte d'autres maladies émergentes.

Ce document a été apporté en contribution des Etats Généraux du sanitaire. Appui « extraordinaire » du RFSA, car outre ses travaux sur l'offre et la demande en outils diagnostics, outre la construction de nos positions européennes sur les besoins en recherche dans le programme cadre de recherche et développement (PCRD), outre le rapprochement de l'industrie du médicament vétérinaire avec les organismes de recherche publique, le Réseau français de santé animale nous apporte les outils de l'anticipation, atout de la réussite d'une gestion des risques sanitaires par les éleveurs, les vétérinaires et l'Etat.

Les Etats généraux du sanitaire sont une opération ponctuelle visant à produire un très grand nombre de réflexions pour alimenter notre politique de santé animale de façon concomitante avec la construction de la politique européenne de santé animale. La participation des membres du RFSA dans les Etats généraux, qui nous apporte des contributions d'une grande richesse, doit aussi permettre de construire de façon pertinente nos politiques de recherche publique et privée.

Enfin, je sais qu'un dialogue s'est établi pour que l'ITAB-Institut de l'agriculture biologique-rejoigne le RFSA. L'espace de dialogue entre la recherche scientifique et le terrain créé par le RFSA doit apporter à nos élevages biologiques l'appui scientifique indispensable pour la reconnaissance de ses pratiques au niveau national et communautaire et assurer un développement durable de notre agriculture biologique.