



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET  
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**



**Mémoire de fin d'études  
en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire**

**THEME :**

**Etude Bibliographique Sur la Lymphadenite Caséuse  
(Maladie des Abscesses)**

**Présenté par :**

**SASSI OMAR .  
BOUKHTACHE FAYCAL.**

**Encadre par :**

**Dr :ABDELHADI Fatima Zohra**

**Année universitaire : 2016 – 2017**

## Remerciements

*Nos sentiments de reconnaissance vont en second lieu à l'endroit  
de ma*

*Directrice de thèse Dr Abdelhadi Fatima Zohra qui n'a pas  
hésité à nous soutenir*

*dès le départ, à accepter de diriger et d'accompagner avec  
beaucoup de patience, la rédaction de ce travail. L'appui, le  
soutien et les*

*encouragements qu'elle nous apportés tout au long de la  
réalisation de ce travail,*

*sa détermination, son attention aux tous petits détails, sa  
stimulation, sa rigueur*

*fort utile mais toujours bien assortie de ses nombreuses autres  
qualités humaines, ont apporté une aide inappréciable dans  
l'achèvement de cette étude.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous  
exprimer mon affection  
et ma gratitude.*

*Je remercie toutes les personnes qui, d'une quelconque manière,  
m'ont*

*apporté leur amitié, leur attention, leurs encouragements, leur  
appui et leur*

*assistance pour que je puisse mener à terme ce travail.*

## **Dédicace**

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers grands parents*

*A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser ces longues études pour exercer le métier que j'avais choisi. Je ne vous le dirai jamais assez : merci pour tout !*

*A mes frères et mes sœurs*

*À mes oncles, mes tantes et leurs familles*

*A tous mes proches et à tous mes amis*

*A tous mes frères de Institut des Sciences Veterinaire Tiaret sans exception.*

Sassi omar.

# **Dédicace**

*Je dédie ce mémoire de fin d'études  
Universitaires  
à mes parents, mes frères et mes amis*

*à mon groupe de Musique \*\*les Rostomides\*\**

*à tous ceux qui m'ont soutenu et aidé durant cette phase.*

BOUKHTACHE FAYCAL

## SOMMAIRE

Remerciement .....	I
Dédicaces .....	II
Sommaire .....	IV
Liste des figure.....	VI
Liste des tableaux.....	VII
Liste des abréviations.....	VIII
Introduction .....	1
1-Historique.....	4
2-Repartition géographique .....	5
3- Etiologie .....	9
3.1-Classification.....	9
3.2-Caractères bactériologiques.....	10
3.3-Facteurs de virulence.....	15
3.4-Réponse immunitaire .....	18
4-Pathogénie.....	19
4.1-Voies d'entrée de la bactérie .....	19
4.2-Extention de l'infection .....	20
4.3-Réponse immunitaire .....	21
4.4- Persistance de <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> dans l'hôte.....	23
5-Habitat et mode de transmission.....	24

5.2- Mode de transmission .....	25
5.3- Facteurs de risque .....	27
5.3.1- Facteurs intrinsèques .....	27
5.3.2- Facteurs extrinsèques.....	28
6-Signes cliniques de la maladie.....	28
6.1- La forme externe .....	31
6.2- La forme interne.....	35
7-Diagnostic .....	36
7.1-Diagnostic clinique.....	37
7.2-Diagnostic microbiologique .....	37
7.3- Diagnostic sérologique .....	39
7.4- Diagnostic histo-pathologique.....	46
7.5- Diagnostic différentiel.....	47
7.6- Diagnostic différentiel de la LC chez les ovins et les caprins.....	49
8-Importance économique de la lymphadénite caséuse chez les ovins.....	52
9- Infections zoonotiques .....	53
10- Traitement.....	55
11- La prophylaxie sanitaire .....	57
12- Prophylaxie médicale : la vaccination.....	59
12.1. Les différents types de vaccins.....	59
12.2-Vaccins commerciaux.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	66

## Liste des figures, des tableaux et des graphiques

### LISTE DES FIGURES

<b>Figure N°1</b> : Carte des pays ayant déclaré leur situation sanitaire pour la lymphadénite caséuse l’oie.....	9
<b>Figure N°2</b> :Coloration Gram de Corynebacterium spp formant des “lettres chinoises”	13
<b>Figure N°3</b> :Aspect des colonies de Corynebacterium pseudotuberculosis .....	13
<b>Figure N°4</b> : Zone d'hémolyse autour des colonies.....	13
<b>Figure N°5</b> : Trajet du C. pseudotuberculosis après pénétration dans l’organisme de l’hôte .....	25
<b>Figure N°6</b> : Localisation des nœuds lymphatiques les plus souvent atteints lors d’infection par C pseudotuberculosis.....	31
<b>Figure N°7</b> : Nœuds lymphatiques les plus souvent atteints lors d'infections par C Pseudotuberculosis ailleurs qu'au Royaume-Uni .....	31
<b>Figure N 8</b> .Atteinte bilatérale des ganglions parotidiens(P) .....	33
<b>Figure N 9</b> .Atteinte du ganglion sous-maxillaire (SM) et du ganglion parotidien(P).....	34
<b>Figure N 10</b> . Atteinte du ganglion sous-maxillaire.....	34
<b>Figure N 11</b> .Gros abcès parotidien avec l’alopécie qui précède la rupture.....	35
<b>Figure N12</b> .Rupture de l’abcès (écoulement du pus sur les lèvres non-respect des conditions d’asepsie).....	35
<b>Figure N°13</b> : Abcès à C. pseudotuberculosis chez le mouton.....	53
<b>Figure N°14</b> : Abcès à C. pseudotuberculosis chez la chèvre.....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°I : Caractéristiques phénotypiques principales utilisées pour l'identification DeCorynebacterium pseudotuberculosis.....	15
Tableau N°II : Tests diagnostiques développés des infections par Corynebacterium Pseudotuberculosis.....	45
Tableau N°III : Etiologie et diagnostic différentiel des abcès rencontrés chez le mouton .....	48

## LISTE DES ABBREVIATIONS

<b>LC :</b>	Lymphadenitecaséuse.
<b>OIE :</b>	Office Internationale des Epizooties.
<b>CMN :</b>	Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia.
<b>µm :</b>	micromètre.
<b>mm :</b>	Millimetre.
<b>PLD :</b>	Phospholipase D.
<b>KDa:</b>	Kilo Dalton.
<b>IFNg:</b>	Interféron gamma.
<b>CMH :</b>	Complexe Majeur d’Histocompatibilité.
<b>TNFα:</b>	TumorNecrosis Factor α.
<b><i>subsp.:</i></b>	Subspecies/sous-espèce (latin)
<b>IL6 :</b>	Inter leukine 6.
<b>ELISA :</b>	Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay.
<b>SHI :</b>	SynergisticHémolysis Inhibition.
<b>IgG :</b>	Immuno globuline G.
<b>PCR :</b>	Polymérase Chaine Réaction.
<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique.
<b>H&amp;E :</b>	Hématoxyline et Eosine.

# INTRODUCTION

# Introduction

---

## Introduction

La lymphadénite caséuse (LC) encore appelée « maladie des abcès » est une maladie infectieuse chronique et débilitante des petits ruminants, causant des pertes considérables pour les propriétaires de troupeaux en raison de la chronicité, de la nature sub-clinique, de la difficulté de contrôle (Bensaid et al. 2002; Brugère-Picoux, 2004).

Elle est causée par un bacille Gram+, droit, présentant des extrémités en massue appelé *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Baird et Fontaine, 2007; Brugère-Picoux, 2004).

Il s'agit d'une pathologie cosmopolite, enzootique à évolution chronique. Elle se caractérise par la tuméfaction et la suppuration d'un ou de plusieurs nœuds lymphatiques superficiels, principalement localisés au niveau de la tête, du cou, des ganglions pré-scapulaires, cruraux, poplités et rétro-mammaires (Schreuder et al. 1994).

La localisation viscérale est aussi fréquente. La bactérie intracellulaire facultative, en pénétrant dans l'organisme peut se propager par le sang ou le système lymphatique et causer des abcès internes (Pugh, 2002; Anonyme, 2004 ; Brugère-Picoux, 2004).

La forme aiguë existe également et elle se caractérise par des cas de septicémie. La bactérie peut infecter d'autres espèces animales et causer une lymphangite ulcéreuse et une furonculose chez les chevaux (Paton et al. 2010) et une lymphangite ulcéreuse chez les bovins (Watson et al. 2001; Paton et al. 2010).

L'agent pathogène a été isolé à partir d'autres espèces, y compris les porcs, les buffles, les cerfs, les lamas, les chameaux et les animaux de laboratoires. Une contamination de l'homme est possible. Elle a été décrite principalement en Australie, il s'agit d'une zoonose professionnelle peu fréquente mais peut être sous-estimée (Euzeby, 1999).

La lymphadénite caséuse est endémique dans de nombreux pays à travers le monde. La prévalence est d'autant plus élevée dans les pays où l'élevage ovin est pratiqué de façon intensive (Sharon et al. 2009).

Elle est responsable de pertes économiques considérables dans les pays où la prévalence est élevée, comme la condamnation des carcasses à l'abattoir, la dévalorisation du cuir, une diminution de la production de laine, une baisse de la fertilité, une difficulté de la commercialisation et un gain pondéral réduit (Paton, 1994).

*Corynebacterium pseudotuberculosis* est difficile à éradiquer du fait de la faible réponse au traitement, son habilité à survivre dans l'environnement et le manque de moyens pour la détection de la forme subclinique de la maladie. Actuellement le seul moyen d'éradiquer la maladie est l'identification et la suppression des animaux porteurs donc séropositifs (Prescott et al. 2002).

**PARTIE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

# Partie Bibliographique

---

## 1- Historique

La lymphadénite caséuse (LC) est causée par le « *Corynebacterium pseudotuberculosis* ». Cette bactérie a été isolée à partir de diverses lésions présentes chez plusieurs espèces animales mais seulement deux maladies lui ont été attribuées, il s'agit de la lymphadénite caséuse et de la lymphangite ulcéreuse des chevaux et des bovins causées par deux biotypes différents de la bactérie.

La bactérie a été isolée pour la première fois en 1888 par Edmond Nocard, bactériologiste français, à partir d'un prélèvement sur une vache présentant une lymphangite. Puis, en 1891, le même germe a été retrouvé par Hugo Von Preisz, bactériologiste bulgare, sur un abcès rénal chez une brebis. Nocard en a décrit les propriétés dans un article décrivant une lymphangite chez un cheval (Baird et Fontaine, 2007).

Elle a tout d'abord été nommée en fonction du nom de ses découvreurs, et s'est donc fait connaître sous le nom de bacille de Preisz-Nocard.

En 1896, Lehmann et Neumann publient leur premier atlas de bactériologie, dans lequel ils décrivent la bactérie. Ils la renomment *Bacillus pseudotuberculosis* en raison de la ressemblance des lésions provoquées, des nodules caséux, avec celles de la tuberculose. Puis, en 1923, à cause des similitudes de morphologie et de composition des parois cellulaires, Bergy la place dans son *Manual of Determinative Bacteriology* dans le genre des *Corynebacterium*, initialement créé pour *Corynebacterium diphtheriae*. Ayant travaillé à partir d'isolats provenant d'ovins, il renomme la bactérie *Corynebacterium ovis*. Puis, la bactérie ayant été isolée chez d'autres espèces de Mammifères, et pas seulement des ruminants, Bergy en change de nouveau le nom pour celui de *Corynebacterium pseudotuberculosis* dans la sixième édition de son manuel, publiée en 1948 (Baird et Fontaine, 2007). Depuis, la nomenclature n'a plus évolué, et ce nom fait partie de la *Approved Lists of Bacterial Names* du 1<sup>er</sup> janvier 1980 (Euzéby, 1997; Euzéby, 2005).

## Partie Bibliographique

---

### 2- Répartition géographique

La lymphadénite caséuse est une pathologie reconnue à travers le monde, elle est surtout présente dans les zones d'élevages ovins. En effet *Corynebacterium pseudotuberculosis* a été identifié en Europe, en Australie, en Amérique du nord, du sud, en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient (Paton et al. 2005).

Toutefois, la recherche dans les élevages et dans les abattoirs visant à établir les taux de prévalence a été limitée à quelques pays seulement.

Une étude menée en 2003 dans un abattoir du Québec concernant 451 brebis et 34 béliers a permis d'évaluer la prévalence de la maladie caséuse à 21% (Arsenault et al. 2003). La lymphadénite caséuse était dans les années 90 une des causes majeures du rejet des carcasses de mouton ou d'agneau dans la province d'Alberta. En effet, ils ont constaté une grande incidence de contamination dans le sud de cette province, chez les ovins adultes non vaccinés (Stanford et al. 1998). Ils ont estimé dans cette province que 3 à 5% des condamnations de carcasses d'ovins adultes, et 0.02 à 0.03% des condamnations de carcasses d'agneaux étaient dus à la maladie caséuse (Williamson, 2001).

Dans l'Ouest des États-Unis, la maladie caséuse est considérée comme étant la troisième cause des pertes économiques de l'industrie ovine. Dans une étude, la prévalence chez les brebis adultes était de 42.4% (Stoops et al. 1984). Elle est aussi une des causes majeures du syndrome de la brebis maigre (*thinewe syndrome*), la forme viscérale y étant plus fréquente (Williamson, 2001).

En Argentine, la bactérie est présente depuis de nombreuses décennies. On estime que la prévalence de la maladie caséuse atteint 70% dans les zones endémiques. Cependant, une loi parue en 2001 favorise l'élevage des moutons à laine fine et de viande. Pour en développer le commerce à l'échelle internationale, on a donc commencé à s'intéresser au dépistage et au contrôle des maladies dominantes, ce qui inclut les infections à *C. pseudotuberculosis* (Solanet et al. 2011).

Au Brésil, le premier cas de lymphadénite caséuse a été rapporté par Garcia et al (1972) dans l'État de Minas Gerais en particulier. Des études épidémiologiques ont estimé que la plupart des élevages étaient touchés et que la prévalence clinique dépassait les 30%. Pinheiro et al. (2000) le nombre d'ovins a quasiment doublé entre 2000 et 2008, mais la quantité de viande produite reste insuffisante par rapport à la demande des consommateurs. Par conséquent, les échanges commerciaux, les introductions notamment, sont très nombreux. Une étude menée par

## Partie Bibliographique

---

Guimareas et al (2002), concernant la prévalence de la maladie caséuse chez les ovins dans cette région l'estimait à 70. 9%, et 95.9% des troupeaux étaient infectés (Guimareas et al.2002).

En Afrique du sud, la lymphadénite caséuse a été rapportée pour la première fois en 1909 (Jowett, 1909). La prévalence a été de 2.4% chez les agneaux Mérinos de moins d'un an et de 7.4% chez les adultes .Elle était la principale source de condamnation des carcasses d'ovins de 1990 à 1991 (Anon, 1991).

En Grande Bretagne, le premier cas de lymphadénite caséuse a été rapporté par Lloyd et al (1990). Plusieurs études en Ecosse et en Grande Bretagne ont pu identifier des foyers de (LC) dans des troupeaux avec une prévalence allant jusqu'à 60% (Anon, 2006).

En Égypte, une étude a été menée en 2008 sur 977 ovins et 489 caprins, pris dans différentes régions (AL-Gaabary et al.2009). La prévalence trouvée suite aux examens est de 22,10% chez les ovins. Toutes les études réalisées en Égypte ne concordent pas, mais les différences pourraient être expliquées par une exposition plus ou moins grande à certains facteurs de risques selon les élevages.

Une autre étude a été menée en Égypte en 2010, cette fois à l'abattoir, sur 692 ovins et 270 caprins (AL-Gaabary et al.2010). Elle incluait donc aussi les lésions internes, et a permis de mettre en évidence une prévalence de la lymphadénite caséuse de 32.65% chez les ovins. La forme superficielle était majoritaire, avec une prévalence de 22.25%, alors que celle de la forme viscérale était de 10. 40% chez les moutons.

2008, 579 ovins et caprins, provenant de 8 élevages différents de la région de Perak en Malaisie, ont été dépistés dans le but d'évaluer la prévalence de la maladie caséuse, aucune étude n'ayant été réalisée auparavant dans le pays. La prévalence obtenue est de 8.5% en moyenne et va de 2 à 32% selon les élevages (Komala et al.2008).

En Turquie, Une étude réalisée en 2000 dans un abattoir de la province d'Elazig, sur 2046 carcasses d'ovins et 2262 carcasses de caprins, mais ne s'intéressant qu'aux lésions présentes sur les nœuds lymphatiques superficiels, a permis d'estimer la prévalence de la maladie caséuse à 3.5% chez les ovins. Cependant, la forme viscérale de la maladie n'a pas été prise en compte (Çetinkaya et al. 2002).

En Italie, une étude menée par Severini et al (2003) a montré une prévalence de 2.9% chez les moutons adultes et 2% chez les agneaux.

Au Venezuela, *C. pseudotuberculosis* a été isolé pour la première fois en 1962, sur des caprins importés des États-Unis. Une étude a été réalisée en 2005 sur 18 élevages extensifs ou Semi-extensifs sélectionnés au hasard.

## Partie Bibliographique

---

L'infection a été déterminée sur la base d'un examen clinique et de l'isolement de la bactérie à partir de pus provenant des abcès observés. La maladie caséuse s'est avérée être présente dans 83.3% des élevages étudiés, mais avec une prévalence assez faible, puisque comprise entre 0 et 8% (Chirino-Zarraga et al.2006).

En Arabie Saoudite, dans une étude portant sur 270 moutons de 6 à 3 ans durant la période d'avril à juillet 2010, l'examen clinique et bactériologique a révélé une prévalence de 20.74% et 32.14% respectivement (Nidal et al. 2011).

En Tunisie, une enquête concernant la lymphadénite caséuse des ovins dans 54 troupeaux situés dans la région de Sfax a montré que le taux de morbidité moyen de la forme cutanée de la maladie dans ces troupeaux était de 5.1%. Le taux de morbidité moyen de la forme viscérale rencontrée à l'abattoir était de 11.02% (Bensaid et al. 2002).

En Iran, dans une étude bactériologique sur 98 ganglions lymphatiques prescapulaires Yesefbairy (2004) a trouvé une prévalence de 79.3% pour le *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

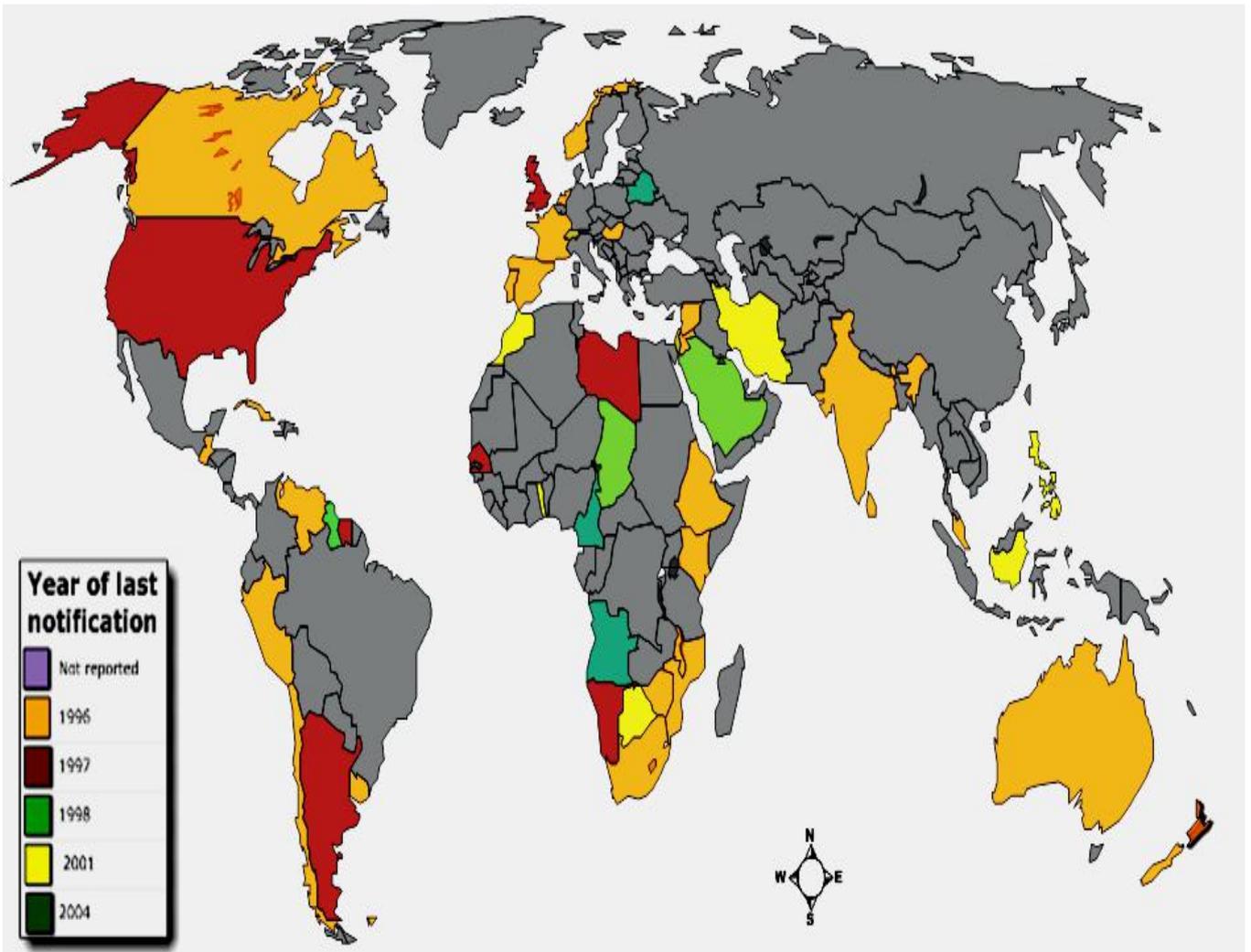
Au Soudan, la prévalence et l'évolution de la lymphadénite caséuse ont été étudiées chez des moutons et des chèvres. Les carcasses de 1118 moutons et 626 chèvres des deux sexes ont été examinées pour déterminer la présence de la maladie. Soixante et onze (6.35%) moutons étaient infectés (Musa, 1998).

En Algérie, les résultats d'une enquête épidémiologique et clinique, relative à la maladie des abcès chez la chèvre et le mouton dans la région de Batna (région Est de l'Algérie) ont montré un taux de morbidité de 8.12% chez le mouton (Alloui et al. 2008). Dans une autre étude épidémiologique menée dans la région d'Alger de septembre 2008 à février 2009, portant sur la recherche de *Corynebacterium pseudotuberculosis*, germe reconnu responsable de la maladie des abcès chez le mouton sur 96 échantillons de pus prélevés, *Corynebacterium pseudotuberculosis* a été retrouvé dans 63 échantillons soit 65.62% (Baroudi et al. 2009).

De 1996 à 2004, 201 pays ont déclaré leur situation sanitaire à l'office international d'épidémiologie (OIE). Soixante-quatre pays ont déclaré qu'ils avaient des animaux atteints de lymphadénite caséuse au sein de leurs frontières (Figure 1).

Ces pays sont repartis comme suit : en Amérique (19 sur 42 pays), en Afrique (18 sur 51), en Asie (11 sur 43), en Europe (14 sur 51) et en Océanie (2 sur 14), (OIE, 2009).

Toutefois, les pays qui ont des problèmes avec cette maladie sont probablement sous-notifiés parce que la déclaration à l'OIE se fait uniquement par les autorités officielles de chaque pays; certains pays qui ont eu cette maladie signalée dans leurs revues scientifiques n'ont pas fait de déclaration officielle.



**Figure1.** Carte des pays ayant déclaré leur situation sanitaire pour la lymphadénite caséuse à l'OIE (2004)

### 3- Etiologie

La lymphadénite caséuse (LC) est causée par un bacille Gram+ le « *Corynebacterium pseudotuberculosis* ». qui atteint essentiellement les ovins et les caprins. Cette bactérie a été isolée à partir de diverses lésions présentes chez plusieurs espèces animales.

#### 3.1-Classification

Le genre *Corynebacterium* appartient à la famille des *descorynebacteriaceae*, sous ordre des *corynebacterineae*, ordre des *actinomycètes*, sous classe des *actinobacterideae* et classe des *actinobacteria*, division ou phylum des « *Actinobacteria* », domaine ou empire des « *Bacteria* ». Le genre *Corynebacterium* appartient au groupe des *actinomycètes* qui comprend également le *mycobactérium*, *Nocardia* et *Rhodococcus* (Dorella et al.2006).

Bien que les espèces de ce genre appelé également *CMN* (*corynebacterium*, *mycobacterium*, *nocardia*), sont très diverses, elles ont certaines caractéristiques en commun, telle que l'organisation de la paroi cellulaire composée principalement de peptidoglycane, arabinogalactane et d'acide mycolique ainsi qu'une forte proportion de guanine et de cytosine dans leurs génomes.

Ce groupe comprend de nombreuses espèces d'intérêt médical et vétérinaire. Le genre *Corynebacterium* est composé en 2005 de 66 espèces différentes, 38 d'entre elles ayant une implication en pathologie y compris *Mycobacterium tuberculosis* et *mycobacterium bovis*; agent étiologique de la tuberculose humaine et bovine. Le *mycobacterium leprae*, agent étiologique de la lèpre et plusieurs espèces responsables de diverses infections chez les animaux domestiques et sauvages. Parmi elles, les espèces les plus importantes en médecine vétérinaire, *Corynebacterium cystidis*, *kutscheri*, *pilosum*, *rénal* et le *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Bernard, 2005).

## Partie Bibliographique

---

### 3.2-Caractères bactériologiques

Les *Corynébacteries* se présentent sous la forme de bacilles Gram positif, non encapsulés, de forme irrégulière, de 0,5µm à 0,6µm de diamètre sur 1,0 à 3,0µm de longueur, droits ou légèrement incurvés présentant des extrémités en massue, souvent groupés en petits amas, en palissades ou en lettres chinoises, immobiles, non sporulés non acido-résistants, aéro-anaérobies, catalase positive (Jones et Collins,1986).

Certaines espèces du genre *Corynebacterium* sont lipophiles (croissance stimulée par le Tween 80),mais les espèces "du groupe *Corynebacterium rénal*" ainsi que

*Corynebacterium pseudotuberculosis* sont des espèces non lipophiles. Leur paroi cellulaire est composée de méso-diaminopimélique, d'arabinogalactane et d'acide corinomycélique, similaire à l'acide mycolique de *Mycobacterium tuberculosis*, mais il n'est ni acido-résistant ni alcool-résistant (Jones et Collins, 1986).

Les acides mycoliques ont d'abord été identifiés en 1939 dans le bacille de la tuberculose. Ils se sont ensuite révélés être une caractéristique commune à la famille *actinomycète* dans son ensemble. Les acides mycoliques peuvent être extraits par solvant à partir de *Corynebacterium pseudotuberculosis* sans nuire à la viabilité de l'organisme (Asselineau et Lanéelle, 1998).

La structure de sa paroi bactérienne est complexe, et nécessite notamment une synthèse d'acides gras pour être fonctionnelle en permanence. En réponse à un changement de température, la composition de la membrane est modifiée, ce qui permet à la fluidité membranaire et aux activités biochimiques au sein de la bicouche d'être maintenues. Ces changements sont permis par la présence de gènes régulés par la température. Les lipides représentent en moyenne 6,52% du contenu de la paroi. Il existe des différences significatives de composition selon les isolats (Mc Kean et al. 2007).

La figure 2 montre un frottis coloré où les bâtonnets apparaissent isolées et possèdent un pléomorphisme, de coccoïdes à des bâtonnets filamenteuses regroupées de façon parallèle ou en formant des lettres chinoises.

Conformément à Collett (1994), le micro-organisme, lorsqu'il est retiré de la culture ne semble pas pléomorphe, les cellules sont petites, anaérobies facultatives et contiennent généralement des granules métachromatiques.

## Partie Bibliographique

---

*Corynebacterium pseudotuberculosis* est identifié par sa morphologie, les caractéristiques des colonies et les caractéristiques biochimiques. Cultivé à 20°C, il ne présente pas d'exigences particulières. Sur une gélose au sang de mouton, incubée 24h à 37°C, dans une atmosphère normale, les colonies sont minuscules et non hémolytiques (Figure 3).

Après 48h d'incubation, les colonies formées par les souches des *biovars Ovis* et *Equi* ont un diamètre de 1mm, elles sont blanches ou légèrement jaunâtres, très sèches, convexes et à contours réguliers. Les souches de « *biovars 3* » sont légèrement plus grosses (entre 1 et 2 mm de diamètre) et leur aspect est moins sec. Les colonies des *biovars 3* s'entourent d'une zone d'hémolyse bêta, (Figure 4), due à l'excrétion de la phospholipase D (Connor et al. 2000).

Sur le milieu de Tinsdale, très rarement utilisé en médecine vétérinaire, les colonies sont noirâtres (réduction du tellurite de potassium) et entourées d'un halo brun (présence d'une cystinase).

Lorsqu'il est cultivé dans des milieux liquides ou en suspension aqueuse, *Corynebacterium pseudotuberculosis* a tendance à former des amas. Cela a été lié à la présence de la longue chaîne ramifiée 2-3-hydroxy acides gras (dits «acides mycoliques»), à l'extérieur de la paroi cellulaire.

D'après la neuvième édition du "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" (1993), les caractères biochimiques sont les suivants :

Réponse positive: l'hydrolyse de l'urée, la fermentation du fructose, du galactose, du glucose, du maltose et du mannose.

Réponse négative: l'hydrolyse de l'esculine, hydrolyse de l'hippurate, hydrolyse de la tyrosine, hydrolyse de la caséine, pyrazinamidase, phosphatase, de la fermentation de l'amidon, du lactose, du mannitol, du raffinose, du rhamnose, de la salicine, du tréhalose et de la xylose.

Réponse variable: réduction des nitrates, acidification de l'arabinose, de la dextrine et du saccharose.



**Figure 2.** Coloration Gram de *Corynebacterium spp* formant des “lettres chinoises” ([www.life.umd.edu](http://www.life.umd.edu)).



**Figure 3.** Aspect des colonies de *Corynebacterium pseudotuberculosis* ([www.microbiology in pictures.com](http://www.microbiologyinpictures.com))



**Figure 4.** Zone d'hémolyse autour des colonies (Malone, 2007)

### **En galerie Api Coryne, on observe:**

Une réponse positive en vers les tests uréase et la fermentation du glucose.

Une réponse négative en vers les tests pyrazinamidase, pyrolydonyl-arylamidase, bêta-glucuronidase, bêta-galactosidase, N-acétyl-bêta-glucosaminidase, hydrolyse de l'esculine, gélatinase, la fermentation du xylose, du mannitol, du lactose, du saccharose et du glycogène.

Une réponse variable selon les souches en vers les tests nitrate réductase, phosphatase alcaline, alpha-glucosidase, fermentation du maltose et fermentation du ribose (Euzeby, 1999).

La production d'une phospholipase D est à l'origine d'un CAMP Test Positif vis-à-vis de *Rhodococcus* qui et un CAMP Test reverse positif vis-à-vis d'une souche bêta hémolytique de *Staphylococcus aureus*.

Les premiers rapports ont montré que les isolats de *C. pseudotuberculosis* de différentes espèces de mammifères partagent des caractéristiques biochimiques identiques, à l'exception de la réduction des nitrates.

Ainsi le test de réduction des nitrates permet de définir deux biovars. Les souches du biovar *Ovis*, isolées des petits ruminants, nitrate réductase négative et les souches du biovar

*Equi* isolées des chevaux et des bovins, nitrate réductase positifs (Songer et al. 1988).

Les souches nitrate réductase positive, isolées de mammites chez les bovins semblent représenter un troisième biovar caractérisé par son habitat, son pouvoir pathogène et ses caractères bactériologiques. La nomenclature de « biovar 3 » est utilisée pour désigner ses souches (Songer et al. 1988).

## Partie Bibliographique

---

**Tableau I.** Caractéristiques phénotypiques principales utilisées pour l'identification de *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Jones & Collins, 1986)

Tests		Fermentation des carbohydrates	
<b>Granules Métachromatiques</b>	+	Starch	-
<b>β-hemolyse</b>	+	Arabinose	V
<b>CAMP</b>		Fructose	+
<i>S. aureus</i>	Reverse+	Galactose	+
<i>R. equi</i>	+	Glucose	+
<b>Motilité</b>	-	Lactose	-
<b>Oxydase</b>	-	Maltose	+
<b>Catalase</b>	+	Mannitol	V
<b>Nitrate réduction</b>	V	Mannose	+
<b>Rouge de Methylène</b>	+	Ribose	+
<b>Hydrolyse de:</b>		sucrose	V
<b>Caseine</b>	-	Tréhalose	-
<b>Esculine</b>	-	Xylose	-

## Partie Bibliographique

<b>Gélatine</b>	v		
<b>Hippurate</b>	-		
<b>Pyrazinamide</b>	-		
<b>Urée</b>	+		

+: plus que 90% positive; v: 21–89% positive; -: plus que 90% négative

### 3.3- Facteurs de virulence

Aucune souche non virulente de *Corynebacterium pseudotuberculosis* n'a encore été décrite mais les mécanismes de la virulence des organismes sont encore mal compris.

À ce jour, les recherches ont porté principalement sur deux facteurs de virulence connus et identifiés comme la phospholipase D et le lipide pariétal, similaire à l'acide mycolique de *Mycobacterium tuberculosis*.

Le génome de *C. pseudotuberculosis*, contrairement à celui d'un certain nombre d'autres bactéries pathogènes n'a pas encore été entièrement séquencé; par conséquent, il n'existe actuellement aucune possibilité d'identifier les nouvelles séquences génétiques qui peuvent coder d'autres facteurs de virulence.

La phospholipase D : la désignation "phospholipase" est utilisée pour décrire un groupe varié d'enzymes capables d'hydrolyser un ou plusieurs liaisons ester dans les glycérophospholipides; les lettres AD sont utilisées pour distinguer entre les phospholipases et pour désigner le lien ester phospholipide spécifique qui est clivé (Ghannoum, 2000).

Dans les cellules eucaryotes, les enzymes phospholipases jouent un rôle dans la transduction du signal et dans l'entretien des membranes normales. Les membranes cellulaires eucaryotes sont composées de protéines et de lipides qui constituent une cible importante de l'attaque lors de l'invasion microbienne des tissus de l'hôte. Dans le cadre de leur arsenal envahissant, de nombreux microbes ont développé leurs propres enzymes phospholipases qui peuvent être utilisées pour hydrolyser des liaisons phosphate dans les phospholipides membranaires

## Partie Bibliographique

---

(Ghannoum, 2000). Ceci a pour résultat le dommage ou la destruction des membranes de la cellule hôte, ce qui peut conduire à leur dysfonctionnement ou leur perturbation, ou les deux à la fois (Salyers et Witt, 1994). Divers genres de bactéries sont connus pour sécréter des enzymes phospholipase, et, dans certains cas, il a été démontré que cela joue un rôle dans la virulence.

La phospholipase D, d'un poids moléculaire de 31 kDa, (PLD) a été identifiée comme une puissante exotoxine dans *Corynebacterium pseudotuberculosis* et un facteur de virulence essentiel dans le développement de la lymphadénite caséuse (Schmiel et Miller, 1999).

PLD dans ce micro-organisme a d'abord été identifiée par Carne (1940) et a depuis été détectée dans tous les isolats de *Corynebacterium pseudotuberculosis* qui ont été étudiés, y compris les isolats des deux biotypes, et toutes les souches connues du micro-organisme récupéré à partir des espèces de mammifères infectées (Songer et al. 1988).

L'argument selon lequel PLD représente un facteur de virulence important est appuyé par beaucoup de preuves expérimentales. Les isolats de *C. pseudotuberculosis* dans lequel le gène *PLD*, le codage PLD, a été supprimé à partir du chromosome ou rendu inactif par mutation sont incapables de provoquer des abcès ganglionnaires classiques de la maladie caséuse chez les ovins (Hodgson et al, 1992 ; McNamara et al. 1994).

spécifique de la sphingomyéline, qui catalyse la dissociation de cette molécule en céramide phosphate et choline. Elle est responsable de grands dommages sur les membranes cellulaires chez les mammifères, ce qui permet à *C. pseudotuberculosis* de résister à la destruction dans les cellules phagocytaires. De plus, elle augmente la perméabilité vasculaire localement, ce qui facilite la dissémination de la bactérie dans l'organisme. Elle affecte aussi le chimiotactisme permettant aux neutrophiles d'accéder au site d'infection, ceux-ci sont donc moins nombreux (Pépin et al. 1994b)

Plusieurs activités biologiques ont été rapportés pour PLD, elle est responsable du développement de « l'ictère bactérien » l'inoculation intraveineuse en sous-cutané de matériel de culture frais, de l'exotoxine ou de vaccin toxoïde peut causer : dyspnée, anémie, ictère et hémoglobinurie chez les agneaux et les chevreux (Prescott et Muckle. 1986). Cette exotoxine peut causer des nécroses dermiques (Muckle et Gyles, 1983), la létalité (Brogden et Engen, 1990) et la lyse synergique des érythrocytes (Bernheimer et al. 1980).

La phospholipase D augmente l'activité hémolytique de deux toxines (phospholipase C et la cholestérol oxydase) produites par *Rhodococcus equi* ce qui est à l'origine de la positivité du test de CAMP.

## Partie Bibliographique

---

Inversement, la bêta hémolysine d'une souche de *Staphylococcus aureus* subsp. *Aureus* est inhibée (positivité du CAMP test-reverse) car elle est incapable d'agir sur le céramide phosphate (Zaki, 1976 ; Hodgson et al. 1990).

Les deux dernières activités sont utilisées comme tests de laboratoire pour l'identification de *C. pseudotuberculosis*. PLD interfère également avec le chimiotactisme des neutrophiles ovins et est également létal pour ces cellules (Baird et Malone, 2010).

Chez l'animal de laboratoire, la phospholipase D provoque une nécrose après injection intradermique et une augmentation de la perméabilité capillaire par le biais de lésions de l'endothélium vasculaire. L'augmentation de la perméabilité vasculaire favorise la dissémination bactérienne à partir du site d'infection primaire. De plus, la phospholipase D inhibe le chimiotactisme des granulocytes neutrophiles et active la voie alterne du système complémentaire (Tashjian et Campbell, 1983 ; Simmons et al. 1997).

La phospholipase D est le facteur de virulence principal de la bactérie (Baird et Malone, 2010; Simmons et al. 1997). La PLD a un rôle important dans la formation des abcès au niveau des nœuds lymphatiques, ceux-ci étant issus de cycles de phagocytose, réplique bactérienne au sein de la cellule phagocytaire, puis lyse de celle-ci (McKean et al. 2007).

### **L'acide mycolique**

Appelé encore lipide pariétal analogue au "cord factor" de *Mycobacterium tuberculosis* est responsable d'une action cytotoxique sur les cellules phagocytaires et d'une résistance à l'action bactéricide de ces cellules ce qui rend la phagocytose de la bactérie difficile, et la protège de l'action des enzymes des lysosomes, le rendant capable de survivre à l'intérieur des phagocytes. Cette action confère à *Corynebacterium pseudotuberculosis* le statut de bactérie intracellulaire facultative. Cette capacité est susceptible d'être essentielle à la migration du micro organisme à partir du point d'entrée initial vers le site éventuel de développement de la lésion (Williamson, 2001).

En effet, *C. pseudotuberculosis* ne produit pas une capsule de protection mais a plutôt cette couche cireuse d'acide mycolique sur la surface de la paroi cellulaire (Muckle et Giles, 1983).

Il a été bien établi que cette couche possède des propriétés cytotoxiques, qui jouent un rôle majeur dans la pathogénicité. L'injection sous-cutanée à des souris du lipide pariétal extrait à partir de *C. Pseudotuberculosis* produit un gonflement localisé, une congestion et une zone centrale de nécrose hémorragique (Muckle et al. 1992).

## Partie Bibliographique

---

Le lipide pariétal est pyogène (Zaki, 1976), mais non immunogène car les souches les plus riches en lipides induisent les lésions les plus importantes. Toutefois, contrairement à l'effet létal de l'injection de molécules similaires extraites de mycobactéries « cord factor », l'effet cytotoxique du lipide pariétal de *C. pseudotuberculosis* est limité au site d'injection et n'induit pas d'effets toxiques systémiques (Muckle et Gyle, 1983).

Outre sa participation dans la pathogénicité, certains auteurs ont suggéré que la couche d'acide mycolique permet à *C. pseudotuberculosis* de survivre pendant de longues périodes dans l'environnement, une caractéristique commune à d'autres membres de la famille *actinomycète*. *C. pseudotuberculosis* est en effet relativement résistant aux conditions environnementales (West et al. 2002).

### **3.4-Réponse immunitaire**

L'immunité contre *C. pseudotuberculosis* est complexe et implique une réponse immunitaire cellulaire et humorale (Prescott et al. 2002). La réponse immunitaire à médiation cellulaire est plus importante et est à l'origine d'un état d'hypersensibilité de type IV en raison de la nature intracellulaire facultative du micro-organisme avec production d'interféron gamma (IFN-g). En effet, cette cytokine a un rôle très important dans la régulation de la réponse immunitaire et du processus inflammatoire. Elle intervient dans le contrôle de l'expression des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classes I et II, dans l'activation et la régulation de la différenciation des phagocytes et des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les IFN-gamma ont aussi un rôle fondamental dans la défense de l'hôte contre des infections par des germes intracellulaires (Lan et al, 1999 ; Al Enbaawy et al. 2005).

La réponse immunitaire à médiation cellulaire conduit à la formation de granulomes au point d'inoculation et dans les nœuds lymphatiques drainant la région. Ces granulomes présentent un centre nécrotique (pyogranulomes) entouré de macrophages et de lymphocytes.

A leur périphérie se développe une zone de fibrose isolant le granulome des tissus. Comme c'est le cas pour tous les granulomes résultant d'une hypersensibilité de type IV, l'organisation des granulomes est dynamique : en permanence des macrophages se lysent, libèrent des bactéries qui sont alors phagocytées par de nouveaux macrophages. La formation de ces granulomes immuns inhibe la dissémination bactérienne mais conduit à des lésions tissulaires.

Les anticorps intervenant lors de la réponse immunitaire à médiation humorale sont des immunoglobulines de type M plus ou moins de type G lors de la phase aiguë, et de type G uniquement lorsque la phase chronique est atteinte (Bastos et al. 2011).

## Partie Bibliographique

---

La réponse humorale est au début antitoxique, limitant la progression de la pathologie (Sutherland et al, 1992). Elle est observée 6 à 11 jours après l'infection, avec une faible production d'IFN $\gamma$  qui augmente significativement par la suite (Paule et al. 2003). L'immunité humorale peut être inefficace dans l'arrêt de la progression de la lymphadénite caséuse à cause du fait que le micro-organisme est intracellulaire (Ellis et al. 1991).

Des cytokines inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 sont principalement produites au niveau du site d'inoculation, les lymphocytes T et les cytokines telles que l'IFN $\gamma$  sont principalement produites dans les ganglions lymphatiques de drainages (Guilloteau et al. 1990).

Ces notions sont importantes pour le développement de vaccins et de tests diagnostiques plus efficaces. L'utilisation de la production en IFN-gamma pourrait être utile pour la détection d'une infection récente.

Un test ELISA a été développé pour étudier la réponse humorale de la PLD chez les ovins infectés expérimentalement (Pépin et al. 1993). Les anticorps se développent à partir du 5<sup>ème</sup> j, augmentent jusqu'à atteindre un plateau puis 3 semaines après leur taux commencent à baisser (Pépin et al. 1993).

### **4- Pathogénie**

*Corynebacterium pseudotuberculosis* est une bactérie intracellulaire facultative, elle est capable de survivre et de se multiplier dans les macrophages, ce qui lui permet de ne pas être éliminée par le système immunitaire de l'hôte et de se déplacer dans l'organisme (Baird et Fontaine, 2007).

#### **4.1- Voies d'entrée de la bactérie**

Dans la plupart des infections observées sur le terrain, *C. pseudotuberculosis* passe à travers la peau. Cette contamination est favorisée par les plaies et micro-abrasions (Dorella et al. 2006).

L'entrée se fait plus fréquemment au niveau de la tête et du cou. En effet, les plaies y sont plus fréquentes à cause des bagarres, les béliers utilisant souvent leurs têtes. De plus, les plaies faisant suite au bouclage ou au tatouage peuvent servir de voie d'entrée. C'est aussi le cas des abrasions sur les lèvres et les mâchoires, résultant de la préhension d'aliments secs et fibreux. Enfin, la bactérie pourrait pénétrer par voie orale lorsque les aliments, l'eau ou les mangeoires sont eux-mêmes contaminés par du pus ou des aérosols (Baird, 2008).

## Partie Bibliographique

---

De nombreuses voies d'inoculation ont été utilisées pour induire la lymphadénite caséuse expérimentale chez le mouton; intradermique, sous-cutanée, intraveineuse, intra-trachéale, par voie vaginale, et l'inoculation intra-lymphatique se sont toutes révélées réussies à établir la maladie (Pepin et al. 1991a; Fontaine et al. 2006).

Dans les infections naturelles, cependant, la principale voie d'entrée est la peau (Collett et al. 1994). Les blessures causées lors de la castration ou d'accueil ont également été suggérées comme une voie d'entrée occasionnelle et l'ombilic chez les animaux nouveau-nés. L'entrée par la cavité buccale a été postulée (Valli et Parry, 1993).

Une voie respiratoire de l'infection, postulée par Stoops et al (1984) a été largement citée dans les revues. Cette théorie était basée sur les observations que des moutons naturellement infectés présentaient des lésions pulmonaires seulement, et qu'un petit nombre de ces lésions étaient situées dans les parois des voies aériennes.

Par ailleurs, Brown et Olander (1987) ont signalé la production d'abcès pulmonaires diffusés par injection intra-trachéale de bouillon de culture de *C. pseudotuberculosis*.

### **4.2-Extension de l'infection**

A la suite de son entrée dans l'hôte, le *Corynebacterium pseudotuberculosis* est phagocyté, au point d'inoculation, par des leucocytes. Dans les quelques heures suivant l'infection, de nombreux neutrophiles rejoignent le site d'inoculation, d'où ils partent pour rejoindre les nœuds lymphatiques régionaux dans les premières 24 h. Passés les trois premiers jours, la population de neutrophiles décroît. À l'inverse, celles des monocytes et des macrophages augmentent considérablement au point d'inoculation. À partir de son point d'entrée, la bactérie migre vers les nœuds lymphatiques de drainage régionaux, grâce à un transport par des cellules phagocytaires. La structure particulière de sa couche lipidique externe lui permet ensuite de survivre dans ces cellules, et d'être transportée via les lymphatiques afférents vers les ganglions lymphatiques régionaux du site où la lésion peut se développer rapidement (Fontaine et Baird, 2008).

On qualifie de phase initiale les quatre premiers jours suivant l'infection, durant lesquels on assiste à un recrutement des neutrophiles au site d'inoculation et dans les nœuds lymphatiques de drainage. Pendant le premier jour, on peut observer une infection généralisée des nœuds lymphatiques régionaux, suite à l'excrétion d'une exotoxine par la bactérie, qui conduit au développement de micro-abcès en région corticale des nœuds lymphatiques. Le nombre de micro-abcès augmente pendant les six premiers jours, puis ils grossissent et fusionnent. Ces

## Partie Bibliographique

---

abcès contiennent des amas de bactéries, des débris cellulaires et un grand nombre d'éosinophiles, qui sont responsables de la couleur verdâtre caractéristique des abcès caséux. L'infiltration par des cellules inflammatoires y est continue, et la perméabilité vasculaire augmentée, ce qui facilite la dissémination du germe dans le reste de l'organisme (Figure 5), (Baird et Fontaine, 2007). Dans les 5 à 10 jours après l'infection, on a donc une phase d'amplification, durant laquelle le pyogranulome se développe. Elle est suivie de la phase de stabilisation (Pépin et al. 1991a).

De plus, la bactérie continue à se multiplier pendant ce transport, avant que la cellule hôte ne meure et ne relargue le germe en grande quantité (Dorella et al. 2006).

Ceci est parfois suivi d'une extension de l'infection par le sang ou le système lymphatique, entraînant des lésions similaires dans d'autres organes. Ces lésions se développent lentement et deviennent chroniques, et souvent à vie, des bactéries viables peuvent être récupérées à partir des abcès plusieurs années après l'infection initiale. La réactivation de la maladie peut également se produire avec l'apparition de lésions sur les nouveaux sites après une longue période de calme apparent (Fontaine et Baird, 2008). Ce processus dépend de la capacité de l'agent d'infecter les macrophages, de résister aux phagolysosomes, de libérer de nouvelles bactéries et de causer la nécrose (Batey, 1986a).

Chez certains animaux, l'infection se propage par voie lymphatique et hématogène aux poumons et aux autres organes en absence de l'implication des ganglions régionaux de la porte d'entrée. Trois minutes après inoculation intra-péritonéale à des souris, des vacuoles phagocytaires sont observées. Chez la chèvre, après 1h, 60 à 80% des macrophages contiennent des bactéries et 2h après de la phosphate acide est présente dans les vésicules contenant des bactéries (Warner et al. 1987)

### **4.3. Réponse immunitaire**

Une forte réaction locale apparaît 4h après chez le mouton et quelques heures plus tard les macrophages dégénèrent et les polynucléaires contenant des bactéries sont observés (Guilloteau et al. 1990). Une heure après l'infection cutanée expérimentale, des micro-abcès se développent dans les ganglions lymphatiques de la région et des pyogranulums sont formés 3 à 10j post-infection (Radostist et al. 2002).

Le développement de pyogranulums joue probablement un rôle dans la réduction de la dissémination aux nœuds lymphatiques locaux. Le nombre de neutrophiles semble jouer un rôle

## Partie Bibliographique

---

dans la réduction du nombre de bactéries viables à la suite de l'inoculation, alors que les macrophages sont les cellules effectrices principales (Pépin et al. 1991b).

Les macrophages jouent un rôle pivot dans la formation des granulomes locaux, qui ont un centre nécrotique entouré par des macrophages, puis des lymphocytes. La population de lymphocytes spécialement les CD4+ et les CD8+ sont distribuées entre la zone de macrophages et la capsule fibreuse et leur proportion varie en fonction de l'âge de la lésion (Pépin et al. 1994b).

Il a aussi pu être démontré que la composition cellulaire des lésions situées dans les nœuds lymphatiques n'était pas la même que celle des lésions au site d'inoculation. Ces dernières présentent une plus grande proportion de lymphocytes T CD8+. Au contraire, les lésions provenant de différents nœuds lymphatiques d'un même mouton ont la même composition. De plus, dans les lésions immatures, les lymphocytes T CD4+ prédominent, alors que dans les lésions matures, on trouve surtout des lymphocytes T CD8+. Cela a été observé en comparant une lésion à 12 jours post-inoculation, et une autre à cinq mois. Mais pour des lésions du même âge, on peut observer une variabilité individuelle importante quant aux proportions de macrophages et de cellules T. Cela est particulièrement vrai pour les macrophages épithélioïdes (Warner et al, 1987).

Ces observations laissent croire que les lymphocytes T CD4+ ont un rôle majeur dans les premiers stades de l'infection, alors que celui des lymphocytes CD8+ augmente lorsque s'installe la phase chronique de la maladie (Pépin et al. 1994b).

Les lymphocytes T, les macrophages ainsi que les cytokines fibrogéniques contribuent à la maintenance d'un centre nécrotique et à la stimulation de la fibrose périphérique (Pépin, 1993). L'aspect en coupe d'oignon observé macroscopiquement est finalement donné par la juxtaposition de couches de cellules parenchymateuses nécrosées à des couches de lymphocytes, macrophages et granulocytes (AL-Gaabary et al. 2010).

La présence de macrophages pulmonaires intra-alvéolaire chez les ovins peut expliquer le tropisme du *C. pseudotuberculosis* aux poumons à cause de leur rôle dans la clairance des neutrophiles contenant des bactéries (Chitko-Mckwn et Blecha, 1992).

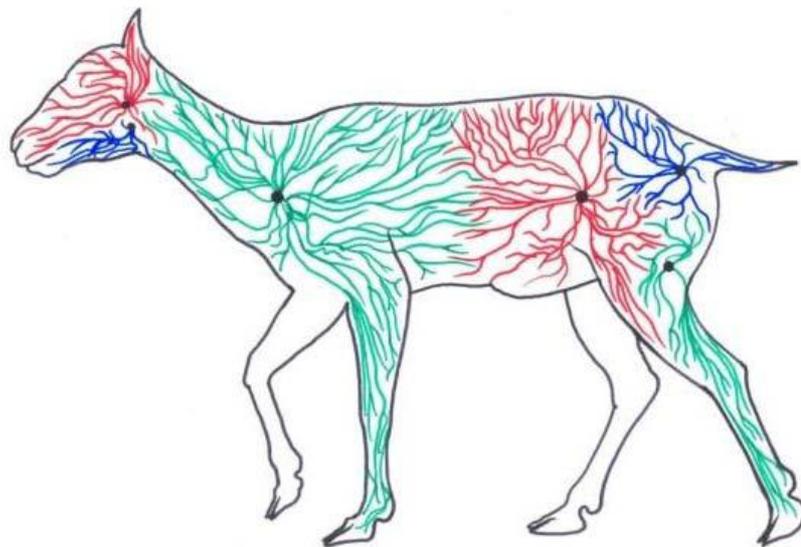
### 4.4-Persistance de *Corynebacterium pseudotuberculosis* dans l'hôte

La bactérie peut rester viable plusieurs années, encapsulée dans les abcès. Il peut donc y avoir une phase de réactivation tardive de la maladie, précédée par une longue période de dormance, au moment où la bactérie dissémine en dehors de l'abcès (Fontaine et Baird, 2008).

Le développement du pyogranulome n'est associé qu'à une faible dissémination de la bactérie dans l'organisme. Cela démontre le double rôle des pyogranulomes lors de maladies chroniques.

En effet, ils peuvent être considérés comme un mécanisme de défense permettant de limiter la dissémination de la bactérie à quelques sites critiques et de stimuler la réponse immunitaire de l'organisme, mais ils peuvent être aussi vus comme l'expression du processus immunopathologique (Ellis et al. 1990).

Après avoir pénétré la barrière cutanée de l'hôte, la bactérie peut disséminer dans l'organisme grâce à sa capacité à survivre et à se multiplier dans les macrophages. Elle atteint ainsi les nœuds lymphatiques, où la réponse immunitaire de l'hôte se déclenche. Des signes cliniques sont alors visibles. Ils peuvent varier légèrement en fonction de l'espèce concernée (Pépin et al, 1991a).



**Figure 5.** Trajet du *C. Pseudotuberculosis* après pénétration dans l'organisme de l'hôte (Malone, 2007)

### 5- Habitat et mode de transmission

#### 5.1-Habitat

L'habitat de *Corynebacterium pseudotuberculosis* n'est pas connu avec certitude mais cette bactérie serait capable d'une survie prolongée (jusqu'à 8 mois), sans multiplication, dans le milieu extérieur. En effet grâce à des contaminations expérimentales, il a été démontré que *C. pseudotuberculosis* peut survivre jusqu'à 8 mois dans le sol à différentes températures (Brown et Olander, 1987), trois semaines dans la litière, 4 mois dans le matériel de cisaillement (Pinheiro et al. 2000).

*C. pseudotuberculosis* serait capable de vivre jusqu'à 20 semaines dans du matériel purulent gardé à l'ombre dans des abris servant à la tonte. Cette survie serait toutefois un peu moins longue dans les conditions usuelles de bergerie. Sur la paille et les copeaux de bois, la bactérie peut demeurer vivante à une température plus élevée.

La concentration des microorganismes viables dans le matériel purulent est estimée à  $10^6$  à  $10^7$  bactéries par gramme de pus, par conséquent la contamination de l'environnement par le pus d'abcès rompus est très élevée et persistante (Augustin et Renshaw, 1986).

Finalement, la bactérie a déjà été naturellement retrouvée, quoique rarement, dans les tiques infestant les moutons, *C. pseudotuberculosis* a été isolé des corps de mouches (Vecteurs mécaniques) des intestins de mouches et dans les fèces (vecteurs biologiques).

*C. pseudotuberculosis* a également été isolé à partir de mouches contaminées par le lait de vache atteintes de mammites (Spier et al. 2004).

*C. pseudotuberculosis* est sensible aux désinfectants comme l'hypochlorite, le formol et le créosol mais les surfaces doivent être nettoyées avant la désinfection car la matière organique interfère avec l'action de ces agents. L'iode est recommandée pour la désinfection chimique des blessures afin de réduire la transmission des bactéries après vidange chirurgicale des abcès.

### **5.2-Mode de transmission**

La principale source d'infection reste les animaux infectés, avec ou sans symptômes cliniques. Ces animaux contaminent le sol, l'eau, les aliments, les pâturages et les installations avec les sécrétions nasales, les matières fécales et le pus des abcès rompus.

Les animaux infectés qui ne présentent pas de signes cliniques peuvent éliminer les bactéries à travers leurs voies respiratoires (rôle de la toux) (Brown et Olander. 1987).

L'évaluation des coefficients de transmission du *C. pseudotuberculosis* par infection des voies respiratoires et du pus à partir d'abcès rompus, à l'aide d'un modèle mathématique de la transmission a montré que les abcès pulmonaires ont un faible coefficient de transmission, mais ils sont importants pour le maintien de l'infection dans le troupeau. Pépin et al (1994) ont émis l'hypothèse que certains des abcès pulmonaires se trouvant contre les parois des voies aériennes pourraient en se rompant être à l'origine d'aérosols contaminés par la bactérie. Les aérosols sont un facteur de contamination important puisqu'ils viennent infecter les plaies cutanées des animaux (Paton et al. 1996). Ils sont considérés comme source de transmission majeure (Windsor, 2011).

Dans le passé, la contamination des animaux à partir de leur environnement ou des instruments de tonte souillés par du matériel purulent était considérée comme la principale source d'infection. Ce mode de transmission est effectivement possible. La tonte est considérée dans beaucoup de pays comme un facteur de risque majeur. En effet, elle provoque très régulièrement des plaies chez les animaux, ce qui facilite le passage de la bactérie. De plus, il y a un fort risque de percer les abcès superficiels, ce qui contamine le matériel et favorise la transmission aux animaux suivants (Paton et al. 1996). Cette étude et d'autres montrent que 75 à 80% des animaux contaminés le deviennent après la tonte.

Cette contamination du matériel de tonte est aussi un facteur de risque important dans la transmission de l'infection d'un élevage à l'autre.

De plus, le fait de garder les moutons enfermés pendant une heure ou plus après la tonte entraîne une augmentation de l'incidence de la maladie caséuse de 2,7 à 2,8 fois (Paton et al. 1996).

En effet, il y a alors dans l'air une augmentation du nombre d'aérosols contaminés par la bactérie, qui sont moins facilement dispersés qu'en milieu extérieur, et moins détruits, du fait d'une exposition moindre aux rayons ultraviolets. La bactérie pourrait même pénétrer une peau saine récemment tondue, cette entrée de la bactérie est facilitée par l'humidité de la peau lors de la tonte et par la réclusion des animaux sous un abri pendant plus d'une heure suite à la tonte.

## Partie Bibliographique

---

Enfin, les déplacements des tondeurs d'un élevage à l'autre favorisent la diffusion de l'infection entre les différents troupeaux lorsqu'aucune précaution n'est prise (Baird, 2008). L'immersion des animaux dans des bains après la tonte peut diffuser l'agent infectieux parce que ces solutions peuvent abriter les bactéries jusqu'à 24h (Rizvi et al. 1997).

D'autres modes de transmission ont également été suggérés. Ainsi, la présence de lymphadénite caséuse dans le pis ou les nœuds lymphatiques mammaires peut entraîner le passage de la bactérie dans le lait et celui-ci est suspecté de servir de source de contamination pour les agneaux et les chevreaux.

Enfin, la bactérie a déjà été naturellement retrouvée, quoique rarement, dans les tiques infestant les moutons, *C. pseudotuberculosis* a été isolé des corps de mouches (Vecteurs mécanique) des intestins de mouches et dans les fèces (vecteurs biologiques). *C. pseudotuberculosis* a également été isolé à partir de mouches contaminées par le lait de vache atteintes de mammites (Braverman et al. 1999 ; Spier et al. 2004).

La transmission peut se faire par contact direct ou indirect par les blessures qui entrent en contact avec le pus des abcès par exemple lors de castration, d'identification par des étiquettes d'oreilles ou par de tatouage. Les systèmes d'attache, quand ils sont traumatisants, favorisent aussi l'apparition de lésions dues à *C. pseudotuberculosis*. Le passage à travers la peau de la bactérie est favorisé par les blessures provoquées. On a alors des lésions visibles au niveau du cou ou en avant des épaules.

*Corynebacterium pseudotuberculosis* peut résister et se multiplier dans le liquide utilisé pour les douches et les bains antiparasitaires, qu'il soit recyclé ou simplement réutilisé. Une étude de Paton et al (1996) a montré que le fait d'utiliser une douche antiparasitaire augmentait de cinq à six fois le risque de contamination chez les ovins.

La maladie est le plus souvent introduite dans un troupeau par l'entrée d'un transporteur apparemment en bonne santé d'un troupeau infecté, par contact sur les pâturages communs, ou par l'intermédiaire d'objets contaminés comme les équipements de tonte.

*C. pseudotuberculosis* est sensible aux désinfectants comme l'hypochlorite, le formol et le crésol, mais les surfaces doivent être nettoyées avant la désinfection car la matière organique interfère avec l'action de ces agents (Ismail et Hamid, 1972).

### **5.3-Facteurs de risque**

#### **5.3.1-Facteurs intrinsèques**

##### **L'Âge**

Al-Gaabary et al (2009) et Al-Gaarary et al (2010) ont pu montrer que la prévalence de la lymphadénite caséuse augmente avec l'âge des animaux.

On observe en particulier une très faible atteinte des animaux de moins d'un an. Cela peut être expliqué par le fait qu'ils bénéficient alors encore de l'immunité passive transmise par leur mère. Le nombre d'atteints augmente après 12 mois d'âge, ce qui est en corrélation avec la perte de cette immunité passive. Paton et al (1996) tendraient à montrer que la majorité des animaux se contaminerait entre 1 et 2 ans, alors que pour d'autres auteurs Chirino-zarraga et al (2006) et Al-Gaabary et al (2010), l'infection atteindrait surtout des animaux de plus de deux ans.

Dans une étude menée par Paton et al (1996), 51.35% des ovins de plus de 2 ans étaient infectés contre seulement 8.84% des animaux entre 1 et 2 ans.

##### **Le Sexe**

Aucune prédisposition dépendante du sexe n'a pu être démontrée. Certaines études ont pour résultat une proportion de femelles atteintes plus grande que pour les mâles, les femelles étant gardées plus longtemps que les mâles.

##### **La Localisation des lésions**

L'entrée se fait plus fréquemment au niveau de la tête et du cou. En effet, les plaies y sont plus fréquentes à cause des bagarres, les béliers utilisant souvent leurs têtes. De plus, les plaies faisant suite au bouclage ou au tatouage peuvent servir de voie d'entrée. C'est aussi le cas des abrasions sur les lèvres et les mâchoires, résultant de la préhension d'aliments secs et fibreux. Enfin, la bactérie pourrait pénétrer par voie orale lorsque les aliments, l'eau ou les mangeoires sont eux-mêmes contaminés par du pus ou des aérosols Baird (2008).

L'atteinte des ganglions de la moitié antérieure du corps est plus importante par rapport à la moitié postérieure (Collett et al. 1994; Williamson, 2001).

### 5.3.2- Facteurs extrinsèques

#### La tonte

La tonte est considérée dans beaucoup de pays comme un facteur de risque majeur. En effet, elle provoque très régulièrement des plaies chez les animaux, ce qui facilite le passage de la bactérie. De plus, il y a un fort risque de percer les abcès superficiels, ce qui contamine le matériel et favorise la transmission aux animaux suivants (Paton et al.1996). Cette étude et d'autres ont montré que 75 à 80% des animaux contaminés le deviennent après la tonte.

#### Les plaies

La castration, l'irruption des dents, parce qu'elle implique une effraction dans le tissu cutané, augmente le risque d'infection de l'animal concerné. Il en va de même pour les animaux à l'attache quand celle-ci est traumatisante. C'est ce qu'ont montré Valli et Parry (1993) et (Fontaine et Baird, 2008).

#### Le Mode d'élevage

Dans une étude réalisée au Brésil, il a été constaté que les élevages extensifs étaient beaucoup plus touchés que les élevages intensifs. Cela peut être expliqué par le fait que les animaux sont moins surveillés, et donc les lésions visibles détectées tardivement, mais aussi par le fait que l'environnement est moins facile à décontaminer (Seyffert et al.2010). Ce qui a déjà été démontré par Paton (1996).

### 6-Signes cliniques de la maladie

La lymphadénite caséuse (CL) a été décrite dans tous les pays où l'élevage ovin est important. C'est une maladie chronique et récurrente caractérisée par la formation de pyogranulomes (Valli et Parry, 1993).

Ces derniers sont localisés principalement dans les nœuds lymphatiques superficiels (parotidien, mandibulaire, rétro pharyngien, pré scapsulaire, pré fémoral, poplité, rétro mammaire) (Figures 6 et 7). Et dans les nœuds lymphatiques profonds ainsi que dans les poumons plus rarement, d'autres localisations sont observées comme dans le cœur, le scrotum et la mamelle.

## Partie Bibliographique

---

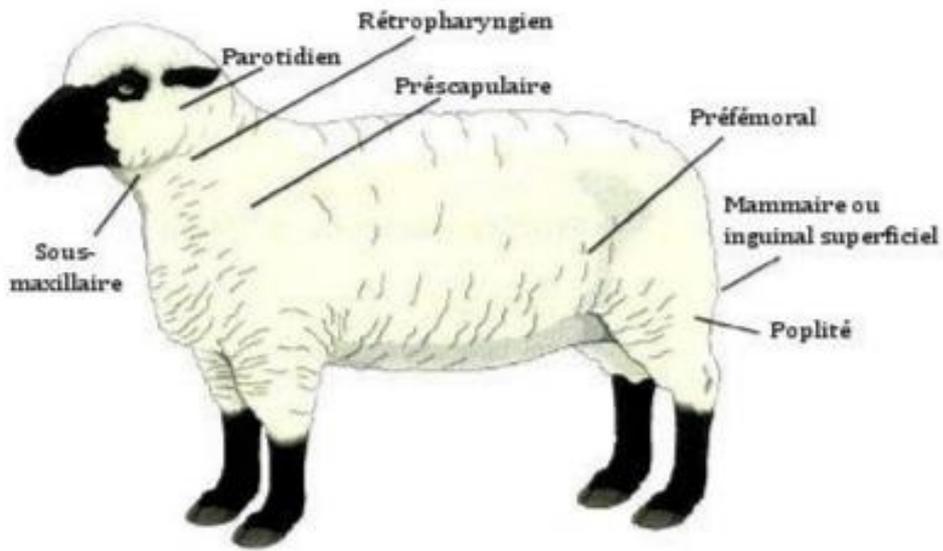
Les pyogranulomes contiennent un pus d'une couleur vert pâle à jaune crémeux, d'abord semi-liquide puis qui s'épaissit jusqu' à avoir une consistance caséuse dans les lésions anciennes. Le pus est enfermé dans une coque elle-même entourée d'une capsule de tissu conjonctif.

La période d'incubation pour le développement d'abcès à *C. pseudotuberculosis* varie entre 25 et 140 jours (Alonso et al. 1992). Les signes cliniques manifestés dépendent du site d'entrée et de l'extension des lésions.

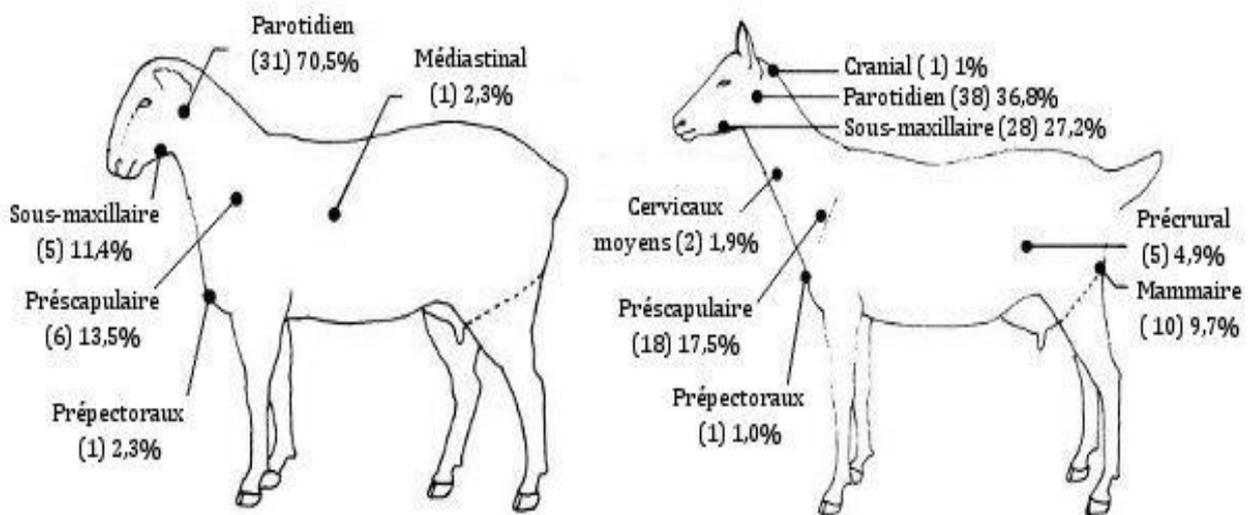
Un abcès se forme lentement encapsulé au point d'entrée dans la peau ou dans un ganglion lymphatique à proximité. L'infection peut se propager dans le sang ou la lymphe vers les ganglions lymphatiques internes et les viscères. L'infection initiale est sub-clinique chez certains animaux mais peut aussi être associée à de la fièvre, de l'anorexie et de la cellulite au site d'infection. Généralement, la lymphadénite caséuse ne cause pas de signes cliniques jusqu'à ce que les lésions deviennent visibles, nombreuses ou localisées dans un endroit où elles peuvent être décelées cliniquement ou lorsque leur présence compromet le fonctionnement normal d'un organe (Alonso et al. 1992). Superficial abscesses eventually rupture and discharge infectious purulent material into the environment.

Les lésions se présentent sous deux formes principales, à savoir externe et viscérale qui peuvent coexister au sein du même animal.

## Partie Bibliographique



**Figure 6.** Localisation des nœuds lymphatiques les plus souvent atteints lors d'infection par *C.pseudotuberculosis* (Baird, 2003)



**Figure 7.** Nœuds lymphatiques les plus souvent atteints lors d'infections par *C.pseudotuberculosis* ailleurs qu'au Royaume-Uni (Menzies et Muckle, 1989)

### 6.1- la forme externe

Elle est également connue sous le nom de forme superficielle ou cutanée. Les ganglions lymphatiques immédiatement sous la peau deviennent infectés et de plus en plus élargis visiblement, avec une taille de 1-2 cm jusqu'à 6 ou 7 cm de diamètre, voire plus.

Ces lésions peuvent apparaître comme des abcès organisés, avec un gonflement, une encapsulation fibreuse, perte de poils et rupture éventuelle avec écoulement de pus (Radostits et al. 2002).

Initialement, les ganglions affectés sont hypertrophiés, indolores et pâteux à la palpation, avec le temps, la peau recouvrant l'abcès devient mince et faible. Les ganglions lymphatiques peuvent se rompre à travers la peau affaiblie, libérant un pus épais, semi-fluide, blanc-verdâtre à blanc jaunâtre. de l'abcès peut parfois se produire à la suite de la formation d'une fistule. Après rupture et vidange du matériel purulent infectieux dans l'environnement. La plaie de la peau cicatrise laissant une cicatrice fibreuse.

Le contenu d'abcès chronique devient calcifié, dur et perd la couleur verdâtre (Valli et Parry, 1993). La plupart des abcès sont enveloppés par une épaisse couche de tissu fibrosé (capsule fibreuse). La nécrose successive et le redéveloppement de la fibrose donne à l'abcès l'aspect lamellaire caractéristique en « bulbe d'oignon » (Valli et Parry, 1993).

La forme extérieure de la lymphadénite caséuse est une cause fréquente de rejet des animaux lors de l'enregistrement des ventes et des foires.

La présence d'abcès superficiels altère peu l'état de santé des animaux à moins que la localisation de l'abcès interfère avec des fonctions telles qu'avalier ou respirer. Les abcès peuvent récidiver sur le même site des mois ou des années plus tard en raison de la défaillance d'éliminer l'infection (Williamson, 2001).

## Partie Bibliographique

---

### Localisation des abcès

Les ganglions lymphatiques qui sont souvent concernés sont les ganglions sous-maxillaires, parotidiens, pré-scapulaires, sub-iliaques, poplités et supra-mammaires. Cela dépend du point d'entrée de la bactérie dans l'organisme.

Ce sont les nœuds lymphatiques thoraciques qui sont le plus souvent touchés chez les ovins. Une atteinte majoritaire du nœud lymphatique parotidien, suivie par le nœud lymphatique pré-scapulaire chez les ovins a été montrée par Menzies et Muckle (1989); Baird, (2003); Chirino-Zarraga et al(2006); Al-Gaabary et al (2009) et Al-Gaabary et al (2010).

Pépin et al (1994) ont cependant constaté une atteinte majoritaire des nœuds lymphatiques pré-cruraux et supra-mammaires chez un groupe d'ovins. De plus, l'atteinte des nœuds lymphatiques inguinaux et scrotaux n'est pas rare chez les béliers. Cependant, ces lésions n'ont aucun lien avec les testicules et l'épididyme.

Les nœuds lymphatiques superficiels atteints dépendent du point d'entrée de la bactérie. Ils résultent de la migration de celle-ci jusqu'aux nœuds lymphatiques de drainage régionaux (Fontaine et Baird, 2008). Moins fréquemment, des lésions localisées purulentes ne sont pas directement associées aux nœuds lymphatiques superficiels et peuvent se produire dans les tissus sous-cutanés.



**Figure 8.**Atteintes bilatérales des ganglions parotidiens (p).



**Figure 9.** Atteinte des ganglions sous-maxillaires (SM) et des ganglions parotidiens (P).



**Figure 10.** Atteinte des ganglions sous maxillaire.



**Figure 11.** gros abcès parotidien avec l'alopecie qui précède la rupture.



**Figure 12.** Rupture de l'abcès (écoulement du pus sur le sol non-respect des conditions d'asepsie).

### **6.2-la forme interne**

#### **Description**

Elle est appelée encore forme viscérale de la maladie et elle est endémique, insidieuse et parfois sub-clinique (Gilmour, 1991 ; Lloyd, 1994). Elle se manifeste par une perte de poids et dans certains cas, par la mort. Elle est associée à des abcès dans les ganglions lymphatiques et autres organes internes. Chez les ovins, le lieu principal de ces lésions internes est le parenchyme pulmonaire et les ganglions lymphatiques médiastinaux. Les lésions peuvent également être trouvées dans le foie, les reins ou le pis et plus rarement le cœur, les testicules, le scrotum, l'utérus, les articulations, le cerveau ou la moëlle épinière (Valli et Parry, 1993).

Dans la forme interne, les ganglions lymphatiques profonds de l'organisme deviennent infectés. Ces ganglions peuvent être situés n'importe où dans le corps, bien que les ganglions lymphatiques situés dans la cavité thoracique sont le plus souvent en cause les ganglions médiastinaux, trachéo-bronchiques ainsi que les poumons sont les plus souvent atteints. Des abcès uniques ou multiples, de différente taille, parfois très volumineux peuvent être observés. Une broncho-pneumonie peut être observée en absence d'autres lésions (Stoops et al. 1984).

Si un abcès ou une broncho-pneumonie s'ouvre dans la cavité pleurale, des lésions de pleurésie et d'adhérences apparaissent (Stoops et al. 1984).

Les lésions pulmonaires sont souvent accompagnées par des lésions au niveau des ganglions lymphatiques médiastinaux et trachéo-bronchiques, cependant, des abcès au niveau de ces ganglions peuvent apparaître en absence d'abcès pulmonaires.

La présence d'abcès volumineux au niveau de ces ganglions peut provoquer une compression sur l'œsophage et entraîner une mauvaise déglutition, et régurgitation et donc une perte de poids (Valli et Parry, 1993). L'hypertrophie des ganglions lymphatiques peut empiéter sur les organes environnants.

Les animaux touchés par des complications peuvent succomber à la faiblesse et à la perte de poids progressive ou peuvent souffrir de complications. Les abcès internes doivent être considérés comme un diagnostic potentiel de "syndrome de brebis maigre», dans lequel un ruminant adulte perd du poids face à une nutrition adéquate. Des troubles de la reproduction tels que l'avortement, mortalité fœtale et des infections néonatales chez les brebis (Alonso et al. 1992).

Une contamination précoce des jeunes animaux par les mères conduit à des lésions de petite taille et pouvant passer inaperçues. Ces lésions évoluent lentement et une expression clinique

## Partie Bibliographique

---

manifeste n'est observée que chez les adultes (animaux âgés de plus d'un an) à la suite de réinfections ou de réactivations qui provoquent un état d'hypersensibilité de type IV. D'une manière générale, le pourcentage d'animaux porteurs d'abcès de grande taille augmente avec l'âge (Paton et al. 2005).

Dans certains cas les infections produisent peu de signes cliniques caractéristiques et une autopsie est nécessaire pour le diagnostic ce qui rend difficile l'obtention de données objectives sur la prévalence de la maladie (Brown et Olander, 1987).

### **Localisation des lésions**

Ce sont les nœuds lymphatiques internes et les poumons qui sont le plus fréquemment touchés (Fontaine et Baird 2008). *Corynebacterium pseudotuberculosis* peut occasionnellement causer des abcès dans d'autres organes tels que le foie, les reins, la moëlle épinière, le diaphragme, les muscles, le cœur, la langue, la glande mammaire, le scrotum et les articulations (Radostit et al. 2002).

Al-Gaabary et al (2010) en évidence une prédominance des abcès hépatiques dans les lésions observées à l'occasion d'une étude réalisée en Égypte sur des ovins. Les poumons étaient assez peu souvent affectés, ainsi que les nœuds lymphatiques médiastinaux. Des orchites suppurées chez le bélier ont été rapportées par Williamson et Nairn (1980). Des cas de mammites cliniques ou sub-cliniques avec excrétion du germe dans le lait ont été décrits mais ils semblent exceptionnels.

### **7-Diagnostic**

Le diagnostic de la lymphadénite caséuse est le plus souvent établi par l'observation des signes cliniques et des lésions. L'isolement de *C.pseudotuberculosis* à partir des lésions confirme le diagnostic.

Des tests sérologiques, tels que l'enzyme d'immuno-diffusion (ELISA) et l'inhibition synergique de l'hémolyse (SHI), ont été utilisés pour détecter des animaux infectés.

L'exactitude et l'interprétation des résultats de ces techniques restent encore sous enquête. La lymphadénite caséuse doit être différenciée des autres causes de la formation d'abcès tels que *Corynebacterium pyogenes*.

Les animaux avec une perte de poids chronique devraient également être testés pour la paratuberculose (maladie de Johne), la pneumonie ovine ou l'encéphalite.

## Partie Bibliographique

---

### **7.1-Diagnostic clinique**

Le diagnostic peut généralement être basé sur les signes cliniques et les antécédents du troupeau. Chez les ovins, la présence d'abcès superficiels localisés surtout au niveau des ganglions lymphatiques est très évocatrice de la lymphadénite caséuse surtout lorsque des animaux d'un même lot présentent des signes identiques.

A l'autopsie ou au cours de l'inspection des animaux à l'abattoir la présence d'abcès froids typiques, de taille variable, allant d'un petit pois à une orange (5 à 10cm de diamètre) au niveau des différents organes et des ganglions lymphatiques internes peut faire penser à une lymphadénite caséuse surtout si l'abcès contient un pus d'une couleur vert pâle à jaune crémeux et à aspect feuilleté décrit classiquement "en pelure d'oignon" en coupe transversale avec des couches fibreuses concentriques séparées par un exsudat caséux épaissi (Nairn et Robertson, 1974).

Chez les animaux avec des problèmes respiratoires, une radiographie thoracique peut révéler des masses dans le parenchyme pulmonaire et des ganglions lymphatiques, le diagnostic doit être confirmé par culture de lavages trachéaux (Pugh, 2002).

### **7.2-In goats, the abscesses are less organized, and the exudate is usually soft and**

#### **Diagnostic microbiologique**

La confirmation de l'infection par *C. pseudotuberculosis* requière une culture bactérienne et une identification, une aspiration d'un abcès intact doit être soumise à l'examen bactériologique;

*C. pseudotuberculosis* peut être facilement isolé, bien qu'il puisse être récupéré en culture mixte avec d'autres organismes pyogènes (Collett et al. 1994).

Des abcès peuvent aussi être causés par divers autres organismes pyogènes, comme *Arcanobacter (Actinomyces) pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida*, et parfois anaérobies comme *Fusobacterium necrophorum* (Pekelder, 2003).

Le prélèvement est généralement constitué par du pus prélevé par écouvillonnage à partir d'un abcès ou d'un nodule fraîchement incisé. L'examen bactérioscopique du pus met en évidence des Corynébactéries souvent en position intracellulaire.

D'autres prélèvements tels que du sang, du liquide péritonéal ou du lait permettent également d'isoler la bactérie en cas de bactériémie, d'abcès abdominaux ou de mammites.

## Partie Bibliographique

---

L'utilisation de la ponction aspiratrice à l'aiguille fine dans le diagnostic de *C. Pseudotuberculosis* a été utilisée (Ribeiro et al. 2001).

Elle s'est avérée facile à réaliser, d'avoir un faible coût et de causer peu de dégâts aux tissus en comparaison avec l'histopathologie. Elle permet un diagnostic de l'infection avant que les ganglions lymphatiques ne soient touchés par l'abcédassions, contribuant donc à l'adoption rapide de mesures prophylactiques pour le reste du troupeau.

Les échantillons de pus prélevés en vue d'un examen bactériologique doivent de préférence être collectés par aspiration à partir du bord de l'abcès ou si la lésion est ouverte par curetage de la surface de la capsule, les échantillons prélevés au centre de l'abcès peuvent ne pas montrer de croissance (Pekelder, 2003).

Les échantillons de pus peuvent être prélevés sur des animaux vivants par aspiration ou par excision (Collett et al. 1994; Smith et Scherman, 1994). Le prélèvement se fait dans la masse suspecte préalablement rasée et désinfectée, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles. Si on ne recueille aucune matière en aspirant, on injecte au préalable dans la masse du liquide physiologique, qu'on ré-aspire ensuite. Il peut également être collecté à l'autopsie ou après l'abattage lorsque les abcès sont internes (Riet-Correa et al. 2001).

L'identification est basée sur les résultats au test de Gram, sur l'observation de la Morphologie des colonies et sur des tests faisant appel aux propriétés biochimiques et la fermentation des différents hydrates de carbone. Après 48h sur gélose au sang, on peut observer une bande étroite d'hémolyse autour des colonies. De plus, celles-ci sont facilement décollables de la surface de la gélose, et crépitent sous une flamme, à cause de leur important contenu en lipides (Smith et Sherman, 2009). On met en évidence en particulier le caractère catalase positive et oxydase négative de la bactérie.

En laboratoire, on utilise le plus souvent des tests rapides permettant d'identifier la bactérie. On peut citer l'exemple du kit API® Coryne, produit par bioMérieux. Le temps nécessaire à l'identification est alors assez court, variant de quelques heures à deux jours selon le test utilisé. Il permet facilement le diagnostic des infections dues aux biovar Equi ou Ovis.

Il faut cependant garder en mémoire que ces tests peuvent manquer de précision, et doivent parfois être couplés à d'autres tests, mettant en évidence d'autres propriétés de la bactérie, pour obtenir un résultat exact (Bernard, 2005).

Les colorations de Gram et de Giemsa peuvent être utilisées en cytologie pour l'identification du micro-organisme; bien que la coloration de Gram ne soit pas spécialement indiquée pour la coloration des tissus, la couleur bleutée prise par *C. pseudotuberculosis* contraste avec la couleur

## Partie Bibliographique

---

rougeâtre du matériel cellulaire et inflammatoire de la lymphe aspirée ce qui aide à l'identification de l'agent infectieux (Radostits et al. 2002).

### **7.3-Diagnostic sérologique**

L'isolement et l'identification de *C. pseudotuberculosis* reste le facteur majeur en matière de diagnostic de la lymphadénite caséuse (LC), malheureusement ceci n'est pas toujours possible. La rupture de l'abcès communique généralement du pus sur la peau de l'animal et dans l'environnement présentant ainsi un risque de transmission de la maladie aux autres animaux. En outre, les lésions chroniques qui se sont rompues et sont devenues fibrosées peuvent contenir un peu de pus et quelques micro-organismes viables. Enfin les animaux atteints de la forme viscérale peuvent ne pas présenter de signes externes, mais restent une source potentielle d'infection pour les autres, d'où l'intérêt de recherches sur les tests sérologiques qui pourraient identifier la maladie caséuse sans avoir recours à la bactériologie (Baird et Fontaine, 2007).

Diverses techniques de diagnostic ont été développées chez les ovins et les caprins comme des tests sérologiques, neutralisation des antitoxines, immuno-diffusion en gel d'agar, hémagglutination indirecte, fixation du complément et des tests d'hypersensibilité (Carminati et al. 2003; Binns et al. 2007) pour les programmes d'éradication de la maladie.

Plusieurs tests sérologiques ont été développés pour la détection des anticorps contre l'exotoxine de *C. pseudotuberculosis* et des antigènes membranaires. Une grande majorité de ces tests est dirigée contre des anticorps anti-phospholipase D, cette protéine étant le facteur de virulence principal. Leur but est de détecter les animaux porteurs pour pouvoir les éliminer du troupeau (Baird et Malone, 2010).

### **Test Elisa**

Il existe plusieurs tests ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, permettant de dépister les infections à *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Tous n'ont pas la même sensibilité et la même spécificité.

Cette différence de fiabilité peut obliger à tester de nouveau les animaux dont le résultat est douteux, avec une autre méthode choisie pour compenser les faiblesses du premier test (Baird et Malone, 2010).

Au départ, les antigènes utilisés dans les tests ELISA étaient des préparations de paroi bactérienne ou d'exotoxines issues de surnageant de cultures, comme dans la méthode décrite par

## Partie Bibliographique

---

(Binns et al. 2007). La sensibilité était bonne mais ce n'était pas le cas de la spécificité, à cause de réactions croisées avec des protéines étrangères à la bactérie présentes dans les cultures. Depuis, des améliorations ont été apportées, notamment grâce à des sources d'antigènes de la phospholipase D plus pures, obtenues par exemple avec des recombinants.

Par exemple, Menzies et al (1991) ont inclus dans *Escherichia coli* un plasmide contenu on a aussi découvert que la sensibilité des tests utilisant des anticorps de la classe des IgG était meilleure, l'affinité de ces anticorps étant meilleure que celle des IgM, qui sont aussi détectés avec un ELISA anticorps totaux (Baird et Malone, 2010).

Dercksen et al. (2000) ont amélioré la sensibilité et la spécificité de la technique en développant un test Elisa double sandwich à révélation indirecte. Ils ont ainsi obtenu une sensibilité de 79% et une spécificité de 99% chez des ovins, ainsi qu'une sensibilité de 94% et une spécificité de 98% chez les caprins. La fiabilité du test était suffisante pour envisager de s'en servir dans les troupeaux dans un but d'éradication de l'infection. Il a d'ailleurs été utilisé pour un programme d'éradication de la maladie caséuse aux Pays-Bas (Dercksen et al. 2000; Baird et Malone, 2010).

Mais le test développé par Dercksen et al (2000) reste malgré tout compliqué et coûteux. D'autres auteurs ont donc essayé depuis de mettre en place un test Elisa avec une bonne sensibilité et spécificité qui ne nécessiterait pas de double sandwich et serait donc plus simple et moins coûteux à fabriquer. Cela permettrait une commercialisation du test, qui est pour l'instant réservé à la recherche. C'est dans ce but que Binns et al(2007) ont conçu un test Elisa indirect, les antigènes utilisés étant purifiés grâce à des ultrasons. Ils ont obtenu pour une spécificité de 100, une sensibilité aux anticorps totaux de 71%, et aux IgG uniquement de 83%.

Ce test ayant pour but de dépister des troupeaux atteints, et non des animaux individuellement. La sensibilité s'est avérée être suffisante mais tous les animaux atteints ne peuvent pas être dépistés avec ce test.

### Micro-agglutination

Une méthode de dépistage de la maladie caséuse chez des moutons et des chèvres utilisant la méthode de micro-agglutination directe a été testée. La sensibilité obtenue était de 52,3% pour les caprins et 89,7% chez les ovins. La spécificité était de 64,9% et 21,7% respectivement. La méthode testée était à priori intéressante car simple d'utilisation et peu coûteuse. Cependant, elle s'est révélée trop peu fiable pour être utilisée sur le terrain en tant qu'outil diagnostique dans le cadre d'un programme d'éradication. Sa spécificité et sa valeur prédictive positive en particulier sont beaucoup trop faibles (Menzies et Muckle, 1989).

### Test SHI

Ce test d'inhibition de l'hémolyse (*synergistichemolysis-inhibition*) repose sur la neutralisation de la phospholipase D révélée soit par une inhibition soit par une exaltation de l'activité hémolytique. L'inhibition de l'activité hémolytique est recherchée en faisant agir sur des globules rouges sensibilisés par un filtrat de culture de *Rhodococcusequi* d'une part la toxine et d'autre part la toxine éventuellement neutralisée par le sérum à tester (*synergistichemolysis-inhibition test*). L'exaltation de l'activité hémolytique est mise en évidence selon le même principe mais le système révélateur d'une éventuelle neutralisation est constitué par des globules rougessensibilisés par un filtrat de culture de *Staphylococcus aureus* subsp. *Aureus* (*anti-haemolysin-inhibition test*).

Il a une bonne fiabilité, avec une sensibilité de 90,9%, et une spécificité de 61% chez les ovins (Menzies et Muckle, 1989). Sa sensibilité est de 98% chez les caprins et 96% chez les ovins mais il a une mauvaise spécificité, 28% des caprins ne présentant aucun abcès étant malgré tout positifs au test (Smith et Sherman, 2009).

Il permet de détecter l'infection à des stades précoces et quand les lésions sont internes. Il est commercialisé aux États-Unis. Ce test ne permet pas de faire la distinction entre les animaux infectés et les animaux vaccinés. Chez les ruminants, il n'a aucun intérêt pour un diagnostic individuel mais chez le cheval, le "*synergistichemolysis-inhibition test*" peut être utile lorsque l'infection ne conduit qu'à la présence d'abcès internes.

### PCR

Les techniques moléculaires ont également été utilisées pour le diagnostic de l'lymphadénite caséuse. La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est une méthode possible de dépistage des infections par *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Il faut choisir une amorce spécifique de la bactérie. Avec celle testée par Çetinkaya et al (2002), seule une réaction croisée avec *Corynebacterium ulcerans* a été observée.

Cette bactérie peut être trouvée chez l'Homme et les bovins, le test ne peut donc pas être correctement interprété chez ces espèces. Les deux avantages principaux de ce test sont une bonne spécificité et sa rapidité (Çetinkaya et al.2002).

Plus récemment, un protocole de PCR multiplex (mPCR) a été développé. Il cible trois gènes de la bactérie, le gène de l'ARNr 16S, *rpoB* et *pld*. Ce test s'est avéré efficace pour détecter la bactérie à partir de 103 UFC. Il peut donc être utilisé directement sur le pus des lésions abcédées prélevées, sans mise en culture, et a alors une sensibilité de 94,6%. Ce test est donc plus précis que celui développé par Çetikaya et al (2002) qui ne s'appuyait que sur la détection du gène de l'ARNr 16S, et qui nécessitait une culture bactérienne.

De plus, ce test s'est avéré capable de différencier *C. pseudotuberculosis* et *C. ulcerans*, malgré la très forte similarité de ces deux bactéries. En effet, leurs gènes ARNr 16S sont identiques à 99,7%, et leurs gènes *rpoB* présentent 93,6% de similarités. De plus, la plupart de leurs propriétés biochimiques sont identiques, et *C. ulcerans* produit aussi la PLD. La distinction entre ces deux bactéries a malgré tout été possible à partir du gène *pld*. En effet, leurs séquences ne sont pas entièrement semblables.

L'amorce utilisée n'étant pas complémentaire de celle venant de *C. ulcerans*, le gène *pld* de cette bactérie n'est pas amplifié, contrairement à celui de *C. pseudotuberculosis*.

Ce test est donc très sensible et spécifique, reproductible et rapide. Il pourrait donc être utilisé comme méthode de confirmation de la maladie caséuse, à la place de la culture bactérienne (Pacheko et al. 2007; Ilhan, 2013).

### Détection de l'interféron-gamma

Une alternative à la sérologie dans le diagnostic de laboratoire de la maladie caséuse est la détection de molécules intervenant dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. On peut notamment, à partir du sang total, rechercher la réponse interféron-gamma (IFN-gamma) aux antigènes de *C. pseudotuberculosis*.

L'interféron gamma, chez les petits ruminants et chez les bovins, est très similaire. Rothel et al. (1990) ont démontré l'existence de réactions croisées entre ces deux molécules. De plus, il existe un test Elisa dirigé contre l'IFN-gamma bovin commercialisé. Ce test a été utilisé pour dépister la maladie caséuse chez des ovins infectés expérimentalement, ainsi que sur des ovins que l'on savait sains. La sensibilité obtenue ainsi pour ce test est de 95,7%, et la spécificité de 95,5%.

La vaccination répétée de certains des ovins n'a provoqué aucune interférence avec le test. Celui-ci semble donc prometteur dans le cadre de développement de tests diagnostiques mais il faudrait vérifier sa fiabilité pour des animaux infectés naturellement. De plus, des fluctuations dans les réponses individuelles ont été observées, sur le court et le long terme,

même si le passage d'une réponse positive au test à une réponse négative reste rare. Cependant, quelques ovins très sévèrement atteints peuvent ne pas répondre à ce test (Prescott et al.2002).

En 2007, des chercheurs ont utilisé un test détectant l'IFN-gamma commercialisé pour les bovins (Bovigam®, Pfizer) pour savoir s'il pourrait être utilisé dans un but d'éradication de la maladie caséuse des troupeaux ovins, en éliminant les animaux porteurs. Ils sont parvenus, en utilisant comme antigène la bactérie entière, inactivée dans le formol, à obtenir un test dont la sensibilité est de 91% et la spécificité de 98%.

Ce test est utilisable quand les ovins ont été vaccinés. Il est utile pour dépister la maladie caséuse, tant à l'échelle du troupeau qu'à l'échelle individuelle. Il permet de détecter la plupart des ovins présentant des signes précoces de la maladie, c'est-à-dire des nœuds lymphatiques hypertrophiés et des abcès.

Cependant, certains ovins ayant des abcès ouverts, en cours de guérison, n'ont pas répondu positivement au test. Finalement, ce test nécessiterait quelques améliorations pour pouvoir être utilisé dans un schéma d'éradication de la maladie caséuse d'un troupeau. En effet, une bonne sensibilité est importante dans cette démarche, en particulier quand la maladie n'est souvent pas cliniquement apparente (Sunil et al.2008).

Il faut noter que les chercheurs ne sont pas d'accord concernant l'utilité réelle des tests sérologiques, utilisés pour le diagnostic ou dans un but d'éradication des animaux infectés d'un

## Partie Bibliographique

---

troupeau. En effet, La mise en œuvre de ces tests est délicate car les réactifs ne sont pas commercialisés. Les anticorps maternels peuvent interférer et engendrer des faux positifs quand la bactérie est présente dans le troupeau. Colostral titers usually disappear by 3–6 mo of age, so serologic testing of lambs or kids <6 mo old should be interpreted with caution.

plus, les animaux vaccinés réagissent positivement à la plupart des tests, tandis que les animaux en phase chronique d'infection pour lesquels les abcès sont bien encapsulés peuvent réagir négativement.

L'inconvénient majeur des tests sérologiques est qu'ils ne permettent pas de distinguer les animaux qui ont été exposés à la bactérie mais qui sont guéris de ceux qui sont toujours porteurs du germe. On peut malgré tout compenser cette imprécision en refaisant un test deux à quatre semaines après le premier, et en regardant si le taux en anticorps a augmenté, comme on peut s'y attendre dans le cas d'une infection active (Williamson, 2001). Par ailleurs, il existe une parenté antigénique entre les Corynébactéries et les mycobactéries pouvant être à l'origine de réactions sérologiques croisées (Pépin et al. 1987).

L'utilisation du test Elisa comme un moyen dans l'éradication de la lymphadénite caséuse (LC) chez les caprins aux Pays-Bas a été une réussite (Dercksen et al. 2000).

Un schéma similaire a été proposé pour le contrôle de l'éradication de la lymphadénite caséuse chez les ovins (Schreuder et al. 1994). L'utilisation de ces tests a échoué en raison des titres faibles de sensibilité dans certains cheptels (Dercksen et al. 2000).

Récemment, le génome de deux souches de *C. pseudotuberculosis* isolées des chèvres et des moutons a été séquencé, les données génomiques aideront à identifier de nouveaux objectifs spécifiques utiles pour le diagnostic ainsi que pour l'élaboration de médicaments et de vaccins et à la compréhension des mécanismes de pathogénicité du *C.pseudotuberculosis*.

## Partie Bibliographique

Méthode	Année de développement et type d'utilisation	Fiabilité		Avantages /inconvénients
		Ovins	Caprins	
Microagglutination	1989; recherche	Se=89,7%; Sp=21,7%	Se=52,3%; Sp=64,9%	Réalisation facile; peu couteux peu fiable
SHI ( <i>synergistic Hemolysis-inhibition</i> )	Commercialisé aux Etats-Unis dans les années 90	Se=90,9%; Sp=61%	Se=98%; Sp=96%	Assez fiable; mais ne différencie pas les animaux infectés des vaccinés
ELISA ( <i>enzyme linkedd immuno sorbentassay</i> )	2000 ; test développé par Dercksen utilisé dans les élevages aux Pays-Bas	Se=79%; Sp=99%	Se=94%; Sp=98%	Assez fiable; peu couteux
PCR ( <i>polymerase chainreaction</i> )	2002; recherche mais pourrait remplacer la culture bactérienne comme test de confirmation	Bonne spécificité et sensibilité; Se=94,6% en moyenne		Fiable, rapide, et reproductible, mais couteux; et le résultat dépend du choix de l'amorce bactérienne
Détection de l'interféron gamma	2002; recherche	Se=95,7%; Sp=95,5%	Se=89,2%; Sp=97,1%	Fiable; pas d'interférence avec le vaccin; mais fluctuation dans les résultats individuels

**Tableau II.** Tests diagnostiques développés des infections par *Corynebacterium pseudotuberculosis*

### 7.4-Diagnostic histo-pathologique

Histologiquement, les changements inflammatoires qui apparaissent en premier lieu dans les ganglions lymphatiques chez les ovins et les caprins sont des micro-abcès avec une infiltration massive de neutrophiles et quelques éosinophiles ce qui confère au pus la coloration verdâtre (Valli et Parry, 1993).

Lorsque les micro-abcès augmentent de taille, ils entrent en coalescence. À partir du sixième jour post-infection, on y voit des macrophages et des lymphocytes T répartis dans des couches distinctes autour du centre nécrotique. Mais l'aspect typique du pyogranulome n'est obtenu qu'à partir du douzième jour, avec la mise en place de la capsule fibreuse. La taille de celle-ci augmente dans les lésions matures. La plupart des lymphocytes présents dans la lésion sont alors situés entre la couche de macrophages et la capsule fibreuse (Pépin et al. 1994b).

Ils deviennent rapidement encapsulés par un tissu conjonctif fibreux. Les abcès continuent de s'agrandir, ceci résulte de la nécrose du tissu périphérique et de la reformation de capsule; les couches successives de nécrose et de calcification dystrophique sont responsables de l'aspect lamellaire caractéristiques des lésions.

Un ganglion lymphatique entier peut être totalement abcédé et prendre de grandes dimensions (plusieurs fois sa taille normale) et ne contenir que des débris de nécrose entourés par une capsule de tissus fibreux et infiltrés par des cellules épithélioïdes, des macrophages, lymphocytes et neutrophiles (Pépin et al. 1994b).

Des bactéries gramme positives peuvent fréquemment être discernées à la périphérie du tissu nécrotique (Ellis, 1988).

Au niveau du poumon, les abcès compriment les tissus qui sont infiltrés par des cellules inflammatoires avec différents degrés de fibrose (Ellis, 1988).

Les changements dans et autour des bronches et des bronchioles comprennent un infiltrat lymphocytaire faible à modéré, de la fibrose et une hyperplasie des cellules épithéliales branchiolaires (Ellis, 1988).

### 7.5-Diagnostic différentiel

Les lésions pyogranulomateuses comme dans l'actinobacillose, la tuberculose et les abcès superficiels sont causés par *Actinomyces pyogènes* et par *Staphylococcus aureus* dont *Staphylococcus aureus subsp.anaerobius* ou microcoque de Morel. En Europe, la lymphadénite caséuse et la maladie de Morel sont groupées sous la même dénomination « la maladie des abcès » (Richard et al. 1979).

Elle est caractérisée par des abcès au niveau des ganglions lymphatiques superficiels au niveau sous-cutané et parfois au niveau des muscles. Elle touche plus particulièrement les animaux âgés de 6 à 18 mois. Ils doivent être différenciés de la lymphadénite caséuse (Collett et al. 1994) et être différenciés également de l'œdème sous-maxillaire causé par des parasites tels que *Fasciola hepatica* et *Haemonchus* sp, les kystes salivaires, les lymphosarcomes et l'inoculation sous cutanée de vaccins.

La forme viscérale débilitante peut être cliniquement semblable au parasitisme chronique, l'amaigrissement dû à la mauvaise mastication à cause de problèmes dentaires (alvéolite et parodontite), la malnutrition et les maladies chroniques telles que l'adénomatose pulmonaire, la paratuberculose (maladie de Johne), les néoplasies et la tremblante (Collett et al. 1994).

La pneumonie causée par *Mycobacterium bovis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* ou la pneumonie ovine due au virus *Maedi-Visna* peuvent rendre le diagnostic de la lymphadénite caséuse encore plus difficile (Pugh, 2002).

Les orchites et les épидидymites chez le bélier causés par *C. pseudotuberculosis* doivent être différenciés des lésions semblables dues à *Brucella ovis*, *Actinobacillus seminis*, *Histophilus ovis* et *Pasteurella* spp (Collett et al. 1994; Saunders et al. 2007).

## Partie Bibliographique

Bactéries	Principaux symptômes	Caractères culturels et morphologiques principales bactéries recherchées	Caractères phénotypiques et biochimiques
<i>Corynebacterium Pseudotuberculosis</i>	-Pus épais, couleur Jaune verdâtre à grisâtre à la fin de la vidange, inodore, -Localisation ganglionnaire, 1à2 abcès, dépilation et rougeur à la maturation avec présence d'un point de nécrose.	-Coloration de Gram : +Catalase - Aspect des cellules : Bâton et incurvé -Aspect des colonies : noirâtres Milieu De culture: Gélose au sang additionnée de tellurite	-Catalase+ -Hémolyse à Nitrate réductase+ -Hydrolyse de l'urée
<i>Staphylocoque aureus</i>	-Gram+  -Contenu purulent, fluide, couleur jaune clair et odeur nauséabonde, -Plusieurs abcès à la fois, rarement interne	-Coloration de Gram : + - des cellules : Aspect Coques en amas - des colonies : Jaunâtre Aspect et bombé - Fermentent le mannitol - Milieu de culture: Chapman	-Catalase+ -Hémolyse à Nitrate réductase+ -Staphylocoagulase+ -Fermentation du mannitol+
<i>Streptocoquespp</i>	-Gram+  -Ils sont plus internes,  -liquide jaune blanchâtre, odeur répugnante.	-Coloration de Gram: + -Aspect des cellules : Coques en chaînette -Aspect des colonies: rondes, lisses, blanches (S. blancs) ou dorées, 2 à 3 mm de diamètre - Milieu de culture: gélose au Sang	-Catalase- -Hémolyse à Nitrate -Fermentation de lactose -
<i>Arcanobacterium (cellulite)</i>	-Plusieurs abcès, localisation extra- ganglionnaire.		

## Partie Bibliographique

<b>Actinobacillose</b>	-Abcès en cocarde, -Présence d'un écoulement nasal abondant et purulent	-Gram-	
<b>Tumeurs (lymphosarcome)</b>	Elles sont rares chez le mouton		
<b>Tuberculose</b>	-Rare chez le mouton -Présence d'un caséum jaune grisâtre et des foyers de calcification	-Acido-alcool-résistant, facilement	
<b>Corynebacterium pyogène</b>	-Plus fréquent chez les bovins et les agneaux, entraîne des abcès surtout ombilicaux ou articulaires -Après une ponction à l'aide d'une aiguille le pus coule facilement		

**Tableau III.** Etiologie et diagnostic différentiel des abcès rencontrés chez le mouton (Baroudiet al. 2009).

### 7.6-Diagnostic différentiel de la lymphadénite caséuse chez les ovins et les caprins

Bien que la lymphadénite caséuse touche à la fois la chèvre et le mouton, il existe plusieurs différences notables entre l'espèce caprine et l'espèce ovine; il est donc important de les souligner afin de dresser un portrait représentatif respectif de la maladie chez ces espèces.

-Premièrement, l'apparence macroscopique du pus dans les abcès dus à *C. pseudotuberculosis* diffère beaucoup entre les deux espèces. Le pus est souvent plus pâteux chez la chèvre et moins sec que chez le mouton.

L'aspect lamellaire des abcès (en oignon), souvent observé chez les ovins, est rarement vu chez les caprins (Figures 8). La chronicité de leurs abcès se traduit la plupart du temps par un contenu caséux toujours sans « lamelles », (Figure 9). La couleur change aussi, étant parfois plus pâle (blanche ou jaune) contrairement au vert fréquemment observé chez l'espèce ovine (Smith et Sherman, 2009).

## Partie Bibliographique

---

La cause exacte de ces différences reste inconnue mais ne semble pas attribuable aux caractéristiques de l'agent bactérien puisqu'il n'existe aucune différence biochimique ou antigénique entre les isolats caprins et ovins de *C. pseudotuberculosis*.

Deuxièmement, la majorité des auteurs traitant des maladies caprines et ovines s'entendent pour dire que le développement d'abcès internes est moins fréquent chez la chèvre, limitant souvent leur symptomatologie au développement d'abcès externes (Smith et Sherman, 2009; Williamson, 2001).

Des études réalisées dans des abattoirs du Québec et des États-Unis révèlent que la majorité des abcès détectés chez les moutons se retrouvaient dans la cavité thoracique (les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques et médiastinaux surtout) pour peu d'abcès externes (Arsenault et al. 2003).

Plusieurs auteurs rapportent que ce sont les nœuds lymphatiques de la tête (en particulier les sous-mandibulaires et les parotidiens) ainsi que les tissus sous-cutanés qui sont les plus touchés chez la chèvre (Pugh, 2002; Williamson, 2001).

D'autres auteurs décrivent aussi les nœuds lymphatiques pré- scapulaires comme étant les plus touchés chez la chèvre, de par leur comportement plus enclin au combat et par le contact répété avec les dispositifs alimentaires (en se frottant), (Smith et Sherman, 2009).

Cependant, une étude rapporte que l'induction expérimentale de lymphadénite caséuse par l'inoculation sous-cutanée de la bactérie *C. pseudotuberculosis* au niveau du flanc chez sept chèvres a entraîné le développement d'abcès aux nœuds lymphatiques lombaires (considérés comme internes) chez cinq d'entre elles.

Dans la même ligne de pensées, le développement d'abcès internes étant pointé du doigt par plusieurs auteurs comme cause primaire de perte de poids chronique chez le mouton (syndrome de la brebis maigre ou thinewe), la chèvre semble donc moins propice à ce dépérissement (Valli, 2007).

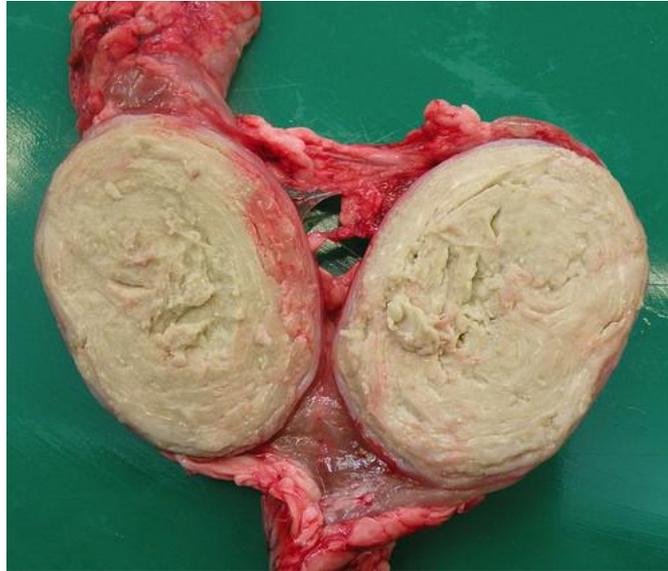
Une étude québécoise sur la prévalence d'abcès chez les moutons en abattoir a toutefois réfuté une association entre la présence d'abcès internes et une diminution de l'état de chair chez cette espèce (Arsenault, 2003). Il existe cependant de nombreuses contradictions dans la littérature concernant ce sujet. Certains auteurs associent toujours la lymphadénite caséuse au syndrome de la chèvre maigre (fading goat), (Pugh, 2002; Smith et Sherman, 2002).

Finalement, la littérature rapporte aussi quelques différences mineures entre les deux espèces, à savoir que la chèvre est plus susceptible de développer des abcès aux nœuds lymphatiques sous-mandibulaires après ingestion de la bactérie et que ces abcès aux nœuds lymphatiques

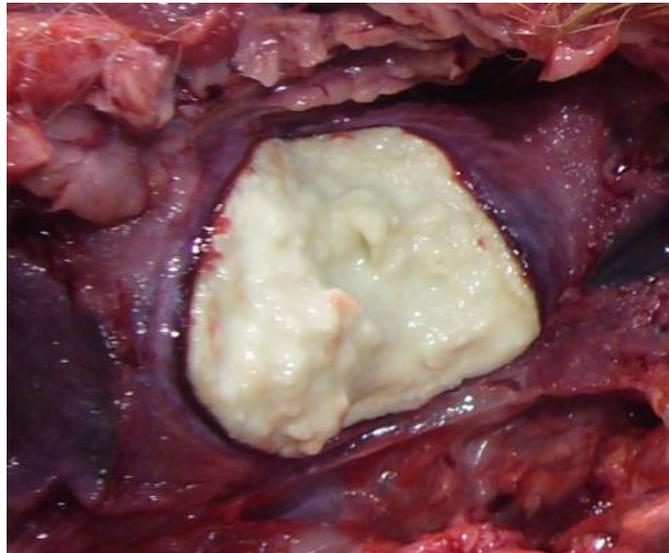
## Partie Bibliographique

---

superficiels sont plus enclins à fistuler et que l'implication de la glande mammaire après un trauma cutané dans cette région est plus fréquente que chez le mouton (Valli,2007).



**Figure 13.** Abscès à *C.pseudotuberculosis* chez le mouton université de Montréal (Debian ,2011).



**Figure 14.** Abscès à *C.pseudotuberculosis* chez la chèvre université de Montréal ( Debian 2011)

### **8-Importance économique de la lymphadénite caséuse chez les ovins**

La maladie est reconnue comme une cause importante de pertes financières pour l'industrie du mouton dans un certain nombre de pays où la maladie est endémique. La principale cause de ces pertes économiques réside dans la condamnation et le déclassement des carcasses affectées à l'abattage et l'inspection des viandes. En Australie, la maladie caséuse est une des affections les plus fréquentes chez les ovins, et une des cinq maladies ayant le plus de conséquences économiques dans cette filière (Williamson, 2001). D'après Paton et al (1994), elle occasionne des pertes économiques de l'ordre de 20 millions de dollars par an cela est dû à la fois à des pertes de la carcasse et à l'exigence de l'inspection des viandes et le parage des carcasses. Ces préoccupations ont donc stimulé la recherche vétérinaire, entraînant d'importantes découvertes sur la pathogénie, la survie des bactéries et les facteurs de risque (Simmons et al. 1997).

L'infection systémique par *C. pseudotuberculosis* est reconnue comme préjudiciable à la productivité de l'animal infecté. Des études sur le mouton « mérinos » en Australie n'ont pas montré une relation entre la conformation des carcasses et le poids, et l'apparition ou l'étendue des lésions de la lymphadénite caséuse (Batey, 1986b). Toutefois, les travailleurs de ce pays ont établi que l'infection par la maladie a eu un effet négatif sur la production de laine.

Dans une comparaison entre des moutons « merinos » affectés par LC dans trois troupeaux australiens, la perte de la production totale de la laine pure chez les animaux infectés a été évaluée à 4.1 à 6.6 % au cours de l'année de l'infection initiale. Sur la base de la surveillance des maladies et les données de 1992 de production de laine, il a été estimé que l'infection par LC a coûté à l'industrie australienne de moutons environ 17 millions de dollars par an en perte de production de laine (Paton et al. 1994 ).Cependant, les mêmes agents de terrain n'ont pu confirmer que l'infection par LC a eu des effets néfastes sur le gain de poids vif des jeunes moutons (Paton et al. 1994).Contrairement à l'hémisphère sud où les effets systémiques de la lymphadénite caséuse sur les moutons sont considérés comme marginaux. En Amérique du Nord, la maladie est considérée comme beaucoup plus importante sur le plan clinique. Ici, la forme viscérale de l'infection à *C. pseudotuberculosis* a été associée à ce qu'on appelle le « syndrome de brebis maigre », un amaigrissement chronique survenant malgré un bon appétit et en l'absence d'infestation parasitaire importante ou de signes cliniques spécifiques.

Deux études menées aux Etats-Unis ont conclu que l'infection par LC a eu un effet économique significatif sur les taux d'abattage et sur l'efficacité de la reproduction chez la brebis (Renshaw et al. 1979). Arsenault et al(2003) a estimé que ces études avaient porté sur des contrôles expérimentaux. Certes, les critères de diagnostic du " syndrome de brebis maigre " sont vagues et

## Partie Bibliographique

---

bien que *C. Pseudotuberculosis* est l'agent causal bactérien principal, d'autres organismes tels que les espèces de *Moraxella*, *Arcanobacterium* et *Staphylococcus* peuvent être présents dans la culture mixte (Renshaw et al. 1979). Plus important encore, il semble y avoir des preuves d'une relation synergique entre LC et la pneumonie induite maedi-visna chez les ovins. On pense que les performances de reproduction et la qualité de peau chez les animaux touchés sont aussi moins bonnes (Baird, 2008).

Au Moyen-Orient, des pertes économiques considérables résultent de la condamnation des carcasses d'agneaux avec des lésions de LC, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques sous-maxillaires. Des taux de 20 à 40 % de prévalence ont été signalés parmi les agneaux du troupeau en élevage intensif de moutons Najdi (Pepin et al. 1994a). Les lésions chez les agneaux destinés à l'abattage dans le cadre de fêtes religieuses peuvent rendre les carcasses pratiquement sans valeur, l'équivalent à une perte de 200 \$ par tête.

Il faut cependant noter que les pertes économiques liées aux lésions de maladie caséuse sur les carcasses dépendent des pratiques sanitaires en vigueur dans le pays. Par exemple, une carcasse présentant quatre ou cinq abcès en France sera déclarée apte à la consommation humaine, avec un retrait seul des zones lésées, alors qu'un ou deux abcès au Royaume-Uni suffisent pour que la carcasse soit entièrement saisie (Baird, 2008).

### **9-Infections zoonotiques**

Les rapports d'infection humaine à *C. pseudotuberculosis* sont relativement peu nombreux, le premier cas publié apparaissant il y a 40 ans (Lopez et al. 1966).

La plupart des cas humains ont été classés comme infections professionnelles touchant les travailleurs qui ont eu des contacts réguliers avec des moutons comme les bergers, les tondeurs, les travailleurs des abattoirs et les bouchers (Peel et al. 1997).

Les infections humaines ont tendance à être chroniques présentant une lymphadénite granulomateuse suppurative localisée et affecter les ganglions axillaires, inguinaux ou cervicaux (Mills et al. 1997). La lymphadénite peut suivre une période de symptômes pseudo-grippaux et l'augmentation de la léthargie.

Le traitement avec des antibiotiques systémiques est généralement inefficace, la majorité des cas nécessitant une exérèse chirurgicale du ganglion touché. Malgré cela, la cicatrisation des plaies chirurgicales et des infections peuvent être prolongées, et la récurrence des lésions dans d'autres sites n'est pas rare (Henderson, 1979).

## Partie Bibliographique

---

Parce que les ganglions lymphatiques humains affectés ne sont pas toujours mis en culture après excision et parce la lymphadénite axillaire indéterminée n'est pas rare chez les tondeurs. Il a été spéculé que les infections humaines par *C. pseudotuberculosis* sont sous-déclarées dans les pays tels que l'Australie où la lymphadénite caséuse ovine est particulièrement répandue. Des infections humaines plus graves, allant au-delà de la lymphadénopathie localisée ont été enregistrées. À une occasion, une pneumonie éosinophile due à *C. pseudotuberculosis* a été diagnostiquée chez un vétérinaire des Etats-Unis (Keslin et al. 1979) mais il n'y a pas de documents publiés sur les infections humaines mortelles. Un cas notable a été enregistré chez un citoyen qui n'avait aucun lien apparent avec un environnement agricole ou d'élevage. Dans ce cas, la seule cause potentielle identifiée était la consommation régulière par le patient de lait de chèvre non pasteurisé (Goldberger et al. 1981).

Aucun cas humain d'infection par *C. pseudotuberculosis* n'a encore été signalé au Royaume-Uni, il a été fait, cependant, référence à un isolat de *C. pseudotuberculosis* à partir d'un ganglion lymphatique humain soumis à la Collection nationale du Royaume-Uni de cultures (Hill et al. 1978) mais l'origine de l'échantillon n'a pas été mentionné.

Un récent rapport décrit un cas de *C. pseudotuberculosis* de lymphadénite nécrosante chez une jeune fille de 12 ans en France (Join-Lambert et al. 2006) considéré comme le premier cas rapporté chez les enfants. La jeune fille a contracté l'infection alors qu'elle était en vacances dans une région rurale de la France après avoir été en contact avec des moutons.

L'organisme était sensible in vitro à une gamme d'antibiotiques communs mais le traitement avec de l'amoxicilline et l'acide clavulanique n'a pas réussi à éliminer l'infection. Un deuxième traitement à l'amoxicilline / acide clavulanique a ensuite été administré sans succès. Après l'infection a augmenté en intensité et s'est propagé au-delà du nœud inguinal affecté.

Une thérapie antimicrobienne intraveineuse avec l'imipénème / cilastatine, la rifampicine et l'ofloxacine a été administrée suivie d'une résection chirurgicale du tissu affecté autre que le tissu lymphatique (pour éviter un œdème post- curage). L'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse a été poursuivie pendant 4 mois suivi par la rifampicine et l'ofloxacine, puis un traitement par voie orale pendant 6 mois. Deux ans après l'arrêt du traitement, aucune rechute ne s'était produite (Baird et Fontaine, 2007).

### 10-Traitement

*Corynebacterium pseudotuberculosis* est sensible, in vitro, à la pénicilline G, à l'amoxicilline, aux macrolides, aux tétracyclines, aux céphalosporines, à la lincomycine, au chloramphénicol, à l'association sulfamide - triméthoprime et à la rifampicine. La sensibilité aux aminosides est variable et diffère selon les biovars. D'une manière générale, les souches du biovar Ovis sont plus résistantes que celles du biovar Equi (Connor et al.2000).

Ces antibiotiques usuels possèdent un certain pouvoir dans la destruction de la bactérie causant la lymphadénite caséuse. Cependant, les moyens de défense de l'animal en réaction à la présence de la bactérie nuisent à l'efficacité de l'antibiothérapie. En effet, l'épaisse capsule qui se crée autour de l'abcès afin de limiter la propagation de la bactérie est une entrave à la pénétration des antibiotiques à l'intérieur de l'abcès (Gezon et al. 1991).

L'inefficacité et le cout élevé du traitement antibiotique font que cette option ne soit pas rentable pour la gestion de la maladie au niveau du troupeau (Ellis, 1988).

Le traitement des animaux atteint se compose du drainage des abcès puis le nettoyage et la cautérisation chimique habituellement avec 10% d'iode. Certains propriétaires optent pour le traitement des animaux touchés mais cette approche ne pourra pas éliminer les microorganismes provenant de troupeaux ou d'un animal infecté. Le traitement primaire est l'incision et le drainage drainé de l'abcès. L'abcès doit être mature, ce qui est déterminé par la présence de pus pâteux.

La zone dorsale et ventrale de l'abcès doit être coupée, et le site de l'incision doit être nettoyé et désinfecté.

Lorsque cela est possible l'incision est faite d'environ 2cm de long dans la partie la plus ventrale de l'élargissement superficiel.

Une bande elliptique de la peau de 1cm 0.5 large doit être excisée afin de créer une ouverture pour permettre le drainage du pus. Le drainage de l'abcès devrait être fait de façon à éviter la contamination de l'environnement. Il faut désinfecter le matériel chirurgical avant et après la procédure et l'ensemble du matériel jetable doit être incinéré ou enterré (Davis, 1990). Des portions égales d'une solution de nitrofurazone à 0,2% et 3% du peroxyde d'hydrogène sont mélangées et environ 100 ml sont utilisés pour vider l'abcès. De la gaze roulée (2-3 cm de large) qui avait été préalablement trempée dans les deux solutions est utilisée pour combler les cavités de l'abcès. Un tiers de la gaze doit être enlevé chaque jour. Ces abcès pourront réapparaître même à la suite de la chirurgie (Davis, 1990).

## Partie Bibliographique

---

L'animal doit ensuite rester en quarantaine jusqu'à cicatrisation totale de la plaie. Cela prend en général 20 à 30 jours. Le local de quarantaine ne devrait pas être utilisé ensuite pour d'autres animaux sans avoir été nettoyé et désinfecté. De plus, un animal présentant un abcès ne devrait pas manger et boire aux mêmes endroits que le reste du troupeau. Il faudrait aussi réformer tout animal dont les abcès sont récurrents (Windsor, 2011).

On peut conseiller un traitement à base de pénicilline ou de tétracycline pendant quelques jours après qu'un abcès se soit rompu ou qu'on l'ait percé chirurgicalement, dans le but d'éviter la dissémination de la bactérie dans les autres nœuds lymphatiques, mais l'efficacité de ce traitement n'a pas été prouvée (Smith et Sherman, 2009).

Il est à signaler que la manipulation de ces animaux requiert une certaine prudence puisque la bactérie qui cause la lymphadénite caséuse peut également affecter l'Homme. Il faut donc veiller à bien se laver les mains après toute manipulation et à porter des gants pour nettoyer les abcès. Heureusement, la transmission de cet agent infectieux à l'Homme n'a été rapportée que très rarement.

Un autre traitement a été utilisé, mais il est très controversé, et aujourd'hui interdit dans un certain nombre de pays. Il s'agit d'injecter puis de ré-aspirer environ 20 ml d'une solution de formol à 10% dans l'abcès. Cela entraîne un écoulement du pus hors de l'abcès dans les semaines qui suivent, mais augmente le risque de contamination de la viande et du lait. Ce traitement peut laisser un résidu d'un composé cancérigène chez des animaux destinés à la production.

De plus, l'injection doit être faite à l'endroit où l'abcès est fixé à la peau. S'il ne l'est pas, elle entraînera des dommages dans les tissus environnants, et sera douloureuse pour l'animal (Smith et Sherman, 2009).

Puisque les animaux affectés servent de réservoir de l'infection, la méthode la plus pratique pour le contrôle de LC chez les ovins et les caprins, à part l'utilisation de vaccins efficaces, est la réforme et l'abattage des animaux présentant des lésions palpables (Paton et al. 2005).

### 11-La prophylaxie sanitaire

Un programme efficace de lutte doit impliquer la vaccination, l'abattage, et la réduction de l'exposition à des matières potentiellement contaminées.

La prévention et le contrôle de la lymphadénite caséuse se font en premier lieu par la réduction de la contamination de l'environnement. Il existe deux grandes sources de contamination de l'environnement.

La première est représentée par le matériel purulent qui s'écoule des abcès externes. Le pus contient effectivement un grand nombre de bactéries qui peuvent survivre plusieurs mois dans la bergerie. Il faut donc veiller à l'isolation ou à l'élimination des animaux présentant des abcès visibles. De plus, tout équipement qui aurait pu être en contact avec le pus doit être désinfecté. Ceci s'applique particulièrement au matériel qui sert à la tonte des animaux, à leur contention et à leur alimentation.

Les désinfectants usuels y compris l'eau de javel sont efficaces pour détruire la bactérie. Il est d'ailleurs préférable de tondre les animaux jeunes en premier puisqu'ils sont moins fréquemment atteints par la maladie, et de tondre en dernier lieu les animaux présentant des abcès pour réduire la contamination de l'équipement. De plus, il faut veiller à éliminer de l'intérieur des enclos tout ce qui pourrait favoriser les blessures superficielles au niveau de la peau pour diminuer les possibilités d'entrée de la bactérie.

La deuxième source de contamination de l'environnement est plus problématique puisqu'elle est pratiquement impossible à détecter visuellement. Il s'agit de la contamination via les sécrétions respiratoires des moutons atteints d'abcès pulmonaires. Ces animaux pourraient éventuellement être dépistés via un test sérologique. Un programme efficace de lutte contre la maladie doit être fondé sur l'inspection clinique et sérologique périodique de tous les animaux du troupeau y compris les animaux récemment acquis et ceux qui reviennent dans le troupeau, l'abattage de ceux qui présentent des signes cliniques et ceux qui sont séropositifs (Paton et al.2005).

L'introduction d'un animal infecté dans un troupeau entraîne l'apparition d'une forte fréquence d'abcès 1 à 2 ans après, cela souligne l'importance d'utiliser les procédures de biosécurité dans tous les troupeaux principalement lors d'introduction des animaux.

Les mesures visant à réduire le risque de blessures dans l'environnement devraient également être adoptées, telles que l'utilisation de clôture de fil lisse, des installations sans arêtes vives, désinfection lors du marquage des oreilles et des instruments de tonte, l'utilisation systématique d'aiguilles jetable individuels, le contrôle efficace des insectes, la désinfection de l'ombilic des nouveau-nés et les autres plaies avec une solution d'iode à 10% (Guimarãs, 2011).

## Partie Bibliographique

---

Même s'il n'est pas recommandé de l'appliquer au niveau des ganglions en raison de son action irritante et caustique, le formol à 10% peut être utilisé pour la désinfection des installations du troupeau (Brown et Olander, 1987; Collett et al. 1994).

Les mesures de Les programmes de contrôle devraient être fondés sur l'éducation des propriétaires de troupeaux et le personnel technique, des informations sur les pertes économiques tout au long du cycle de reproduction ainsi que sur le potentiel zootechnique du *C. pseudotuberculosis* devraient être fournies aux personnes qui travaillent avec les troupeaux directement et indirectement contrôle varient en fonction de la prévalence de l'infection.

-Les pays indemnes de cette maladie ne devrait autoriser l'importation d'ovins qu'à partir de troupeaux ayant été certifiés exempts de LC pendant 3 ans. Tous les animaux devraient être testés sérologiquement et devraient être placés en quarantaine.

Dans les pays à faible prévalence, les animaux doivent être séparés et soumis à des tests pour détecter les animaux qui ont été en contact avec la bactérie et qui risquent ainsi de développer la maladie. Ceci inclut les animaux avec des abcès pulmonaires. Cependant, ces tests sont peu fiables puisqu'il comporte à la fois un nombre relativement élevé de aux résultats positifs et négatifs ce qui rend difficile son interprétation.

De plus, l'emploi du vaccin contre la lymphadénite caséuse risque d'occasionner une réaction positive au test sérologique chez tous les animaux vaccinés qu'ils aient été ou non en contact avec la bactérie.

Les agneaux doivent être séparés de leurs mères et les installations et équipements bien désinfectées, de même, l'utilisation d'un bélier infecté en monte naturelle est à proscrire.

Dans les pays à forte incidence, des mesures sanitaires rigoureuses doivent être mises en œuvre associées à la vaccination (Collett et al. 1994).

L'éradication de la maladie dans les zones endémiques peut être obtenue par la réforme et l'abattage des animaux présentant des signes cliniques et ceux qui sont séropositifs (Radostist et al. 2002).

Cette mesure est difficile à réaliser en raison de la diffusion rapide de l'agent au sein du troupeau et la difficulté d'identifier les animaux avec une forme sub-clinique de la maladie (Riet-Correa et al. 2001; Cetinkaya et al.2002).

### **12-Prophylaxie médicale : la vaccination**

D'un point de vue historique, malgré le manque relatif de la connaissance des facteurs de virulence de *C. pseudotuberculosis*, un travail considérable a été mené, en particulier en Afrique du sud et en Australie au cours des 75 dernières années. Beaucoup de premiers rapports sont quelques peu déroutants, en partie parce que le manque de connaissances a empêché l'isolement du micro-organisme sous une forme pure et la caractérisation des antigènes cellulaires. Les chercheurs continuent de progresser vers une compréhension de cet organisme et d'avancer à travers une combinaison de dissection moléculaire et une analyse précise de l'agent pathogène à l'hôte. Plusieurs vaccins ont été développés contre la lymphadénite caséuse, un diagnostic spécifique doit être fait avant toute vaccination.

#### **12.1. Les différents types de vaccins**

##### **Vaccins dirigés contre la bactérie**

Ces vaccins sont synthétisés à partir de la bactérie entière inactivée dans le formol. Plusieurs études ont montré dans deux d'entre elles qu'ils conféraient une protection efficace vis-à-vis des effets létaux d'une infection subaiguë, mais n'empêchaient pas la formation des lésions survenant lors d'une infection chronique (Fontaine et al. 2006).

De plus, ils permettent de diminuer l'incidence de l'infection dans les troupeaux ovins, et on suppose qu'ils ont le même effet chez les caprins.

Une autre étude s'est intéressée à l'efficacité d'un tel vaccin chez des ovins et des caprins. Un troupeau de chaque espèce a été suivi pendant trois ans. On a observé une diminution non significative du nombre de nouveaux cas dans le troupeau de chèvres, et une diminution cette fois significative chez les ovins. Dans tous les cas, le titre en anticorps a significativement augmenté après l'injection vaccinale. De plus, 29.6% des chèvres et 34.1% des moutons ont développé une enflure au niveau du site d'inoculation.

Il a finalement été démontré expérimentalement que l'immunisation d'ovins à l'aide une souche virulente de *C. pseudotuberculosis* inactivée dans le formol, en utilisant comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium, conférait une protection statistiquement significative contre une infection par une bactérie de même souche. Chez les ovins, le vaccin bloque la

## Partie Bibliographique

---

diffusion de la bactérie au-delà du site d'inoculation, et permet de réduire l'apparition de nouveaux cas dans le troupeau (Menzies et al.1991).

En Afrique du sud, le vaccin de cellules inactivées plus un adjuvant hydroxyde d'aluminium contenant de la saponine et dépourvu de l'exotoxine a prouvé une meilleure protection des ovins alors que l'inclusion de levamisole dans le vaccin contre *C.pseudotuberculosis* paraît n'avoir pas d'effet potentiel sur l'immunité (Holstad et al.1989).

### **Vaccins dirigés contre une toxine bactérienne : la phospholipase D**

C'est le cas du premier vaccin commercialisé, en 1983, Glanvac TM (Baird et Fontaine, 2007). D'après Hodgson et al (1999), les vaccins synthétisés à partir de PLD ne stimulent pas du tout la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils agissent par stimulation directe de la réponse immunitaire à médiation humorale (Fontaine et al. 2006). D'après Paton et al (1995), on observerait une diminution de 96% des lésions pulmonaires chez les animaux vaccinés avec Glanvac TM. Même si ce vaccin n'offre pas une protection complète, et n'empêche pas la diffusion de la bactérie dans l'organisme, son utilisation peut donc être justifiée.

Les vaccins dirigés contre la toxine préparés à partir du surnageant de culture bactérienne, avec des méthodes de routine, contiennent d'autres antigènes bactériens mal définis.

Ceux-ci peuvent aussi participer à la stimulation de l'immunité, et contribuer ainsi à l'efficacité des vaccins (Fontaine et al.2006).

De plus, les vaccins faits à partir de PLD provoquent une faible réponse immunitaire. Le taux d'IGG anti-PLD augmente avec chaque rappel. Au contraire, les vaccins utilisant une PLD recombinante entraînent une réponse plus rapide, mais qui ne prend lieu qu'à la seconde immunisation. On ne sait pas à quoi sont dues ces différences mais Burrell (1983) a rapporté que la PLD de type sauvage serait plus immunogène que la PLD détoxifiée (Fontaine et al.2006).

Les vaccins vivants ne semblent pas meilleurs que ceux inactivés en plus la réaction locale que produit l'injection est inacceptable (Menzies et al. 1991).

## Partie Bibliographique

---

### Vaccins combinés :

Deux études menées par Burrell et al (1983) et Fontaine et al(2006) ont montré qu'un vaccin combiné, synthétisé à partir de PLD recombinant et de bactérie entière inactivée dans du formol, était plus efficace qu'un vaccin ne présentant que l'un de ces deux constituants, dans le cas d'une infection expérimentale avec la même souche que celle utilisée dans le vaccin. Chez les animaux vaccinés, la bactérie ne diffuse pas dans tout l'organisme, et l'abcès présent au niveau du site d'inoculation finit même par se résorber. De plus, on n'observe pas de pyogranulomes dans les nœuds lymphatiques régionaux chez ces animaux, ce qui tend à montrer que la bactérie est tuée au niveau du site d'infection, dans un laps de temps assez court après l'inoculation. C'est aussi ce qu'avaient démontré Simmons et al (1997) en vaccinant des moutons avec la bactérie vivante atténuée par mutation des gènes *AroQ* et *AroB*, gènes impliqués dans la biosynthèse des acides aminés (D'Afonseca et al. 2008). Ces animaux n'avaient pas pu se débarrasser des bactéries atténuées apportées par le vaccin qui avaient migré dans les nœuds lymphatiques de drainages régionaux et étaient alors inaccessibles, au sein de granulomes.

Ce vaccin stimulerait à la fois une réponse immunitaire à médiation humorale et une réponse à médiation cellulaire. En effet, la vaccination sous-cutanée avec la bactérie inactivée pourrait initier cette deuxième voie.

### Vaccins vivants :

Le gène *pld* de *C. Pseudotuberculosis* a été inactivé par mutagenèse sur sitespécifique, de manière à obtenir un mutant atténué nommé Toxminus.

Celui-ci ne provoque aucun des symptômes de la maladie caséuse, mais engendre une réponse immunitaire, à médiation cellulaire comme humorale, quand il est injecté par voie orale ou en sous-cutané. Ce mutant pourrait donc être utilisé pour développer un vaccin vivant atténué contre la lymphadénite caséuse. Il présente malgré tout un inconvénient : le gène *pld* étant inactivé, un vaccin issu de Toxminus n'immunise pas contre le facteur de virulence principal de la bactérie, la phospholipase D. De plus, les réponses immunitaires, humorales et cellulaires, induites après l'injection du vaccin par voie sous-cutanée sont plus faibles que celles déclenchées par la souche sauvage. Ce vaccin protège donc moins qu'un vaccin issu de la souche sauvage. Cependant, les animaux vaccinés avec le vaccin dérivant de

## Partie Bibliographique

---

Toxminus n'ont présenté que des signes cliniques fortement atténués, ce qui est en faveur de l'utilité d'un tel vaccin (Hodgson et al. 1999).

D'autres tentatives d'élaboration de vaccins vivants ont été publiées, notamment en inactivant le gène *aroQ* par échange allélique. Un vaccin synthétisé à partir de ce mutant semblait prometteur après tests sur des souris. Mais il s'est avéré que chez les ovins, une telle vaccination ne déclenchait aucune réponse IFN-gamma spécifique, et n'induisait qu'une faible production d'anticorps dirigés contre la bactérie. Ce vaccin, qui a été injecté par voie sous-cutanée, n'est donc pas efficace pour protéger contre une infection par la souche sauvage de *C. pseudotuberculosis* (Simmons et al. 1997).

### **Vaccins ADN :**

Il a été démontré chez la souris par Donnelly et al (1995) que la vaccination avec de l'ADN codant pour un antigène donné peut être efficace dans certains cas. Il induit alors une réponse immunitaire à médiation cellulaire, et la production d'anticorps spécifiques, cela pour des antigènes d'origine virale, bactérienne ou parasitaire. Ce type de vaccin est cependant généralement moins efficace qu'un vaccin conventionnel car la réponse immunitaire induite est le plus souvent faible et de courte durée.

De plus, ils se sont révélés efficaces contre des antigènes viraux et parasitaires, mais beaucoup moins contre la plupart des bactéries testées. On soupçonne que cela pourrait être lié aux différences que l'on trouve entre les gènes procaryotes, provenant de la bactérie et avec lesquels le vaccin est conçu, et les gènes eucaryotes, le vaccin devant ensuite être fonctionnel au sein d'un tel type de cellules (Chaplin et al. 1999).

Ces vaccins se sont révélés ne pas être très efficaces pour lutter contre la lymphadénite caséuse chez les petits ruminants. En effet, la réponse immunitaire induite est faible et de très courte durée. De plus, la concentration en anticorps chez les animaux ainsi vaccinés n'est pas significativement plus élevée que celle des animaux non vaccinés (Simmons et al, 1997).

### **12.2-Vaccins commerciaux :**

Le premier vaccin commercialisé est Glanvac®. Il est dirigé contre l'exotoxine. 15% des animaux vaccinés développent malgré tous des abcès après exposition à la bactérie, contre 100% des non-vaccinés. Le colostrum des mères vaccinées protège les jeunes jusqu'à 3-4 mois d'âge.

La vaccination devrait donc être réalisée avant l'âge de quatre mois, mais après trois mois car on aurait sinon alors le risque que les anticorps maternels encore présents interfèrent avec le vaccin. Pour une protection adéquate il est recommandé de vacciner les agneaux à 12 semaines comme une primo vaccination (à l'âge où l'immunité maternelle diminue), (Alonso et al. 1992).

Deux injections à quatre semaines d'intervalle sont essentielles afin d'obtenir une immunisation adéquate. La protection contre la maladie s'acquiert dans les deux semaines suivant la seconde dose de vaccin.

Par la suite, une injection de rappel à chaque année est nécessaire afin que l'immunité persiste. L'administration du vaccin cause souvent l'apparition d'enflure ou de nodules fermes localisés au site d'injection qui peut persister pendant plusieurs semaines. Pour un résultat optimum, le rappel devra être fait deux semaines avant la tonte. Des études menées par Paton et al (2003) ont montré que dans les élevages respectant ce protocole, la prévalence de la lymphadénite caséuse pouvait retomber jusqu'à 3%, alors que dans ceux n'effectuant par exemple qu'une seule injection de primo-vaccination et un rappel annuel, la prévalence ne descendait pas en dessous de 33%.

Deux autres vaccins sont commercialisés aux États-Unis, Case-Bac® et Caseous-DT®. Ce sont des vaccins combinés, valables que pour les ovins, mais qui sont parfois utilisés sur des caprins. De nombreuses réactions ont été rapportées chez les chèvres adultes notamment des chutes de production laitière sévères, un abattement, de l'anorexie, de l'hyperthermie, pendant les 24 à 48h suivant la vaccination. Cependant, rien de ceci n'est observé quand on vaccine les chevreaux à deux ou trois mois d'âge, et cette vaccination est alors utile pour réduire la prévalence de la maladie (Smith et Sherman, 2009).

Certains facteurs peuvent influencer l'efficacité de la vaccination. Par exemple, il est possible que la présence d'autres maladies, de parasites ou une mauvaise qualité de l'alimentation réduisent l'effet protecteur du vaccin. Le rapport coût-bénéfice du vaccin peut donc varier substantiellement d'un troupeau à l'autre. Ainsi, la décision de vacciner dans un troupeau

## Partie Bibliographique

---

constitue une décision individuelle qui doit être réfléchié avec le vétérinaire (Arsenault et Bélanger, 2000).

La nature insidieuse de LC pose un problème pour son investigation et son contrôle. Les recherches faites dans l'épidémiologie et dans le développement de vaccins en Australie ont conduit à des progrès significatifs dans la compréhension et le contrôle de la lymphadénite caséuse. Ce pendant, à cause de la nature sub-clinique de cette maladie, le plus grand challenge pour l'industrie ovine est de convaincre les éleveurs de l'importance du problème que pose cette dernière dans leurs troupeaux.

En Afrique, au Royaume Uni, au Pays-Bas, au Canada, en France, aux USA et au Moyen-Orient les chercheurs et les vétérinaires de terrain travaillent d'arrache-pied pour trouver des solutions pour la lymphadénite caséuse chez les ovins, les caprins et les autres espèces. Dans les élevages de ces pays, les systèmes de production diffèrent de ceux en Australie et donc l'épidémiologie doit être étudiée d'une autre façon.

Le challenge de ces pays avec cette maladie est d'apprendre à partir des méthodes et des résultats de recherches ceux qui peuvent servir à résoudre le problème complexe que pose l'infection par *C. pseudotuberculosis* dans leur système de production.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### References

- 1 -Al-Gaabary, M.H, Osman, S.A, Oreiby, A.F, (2009). Caseous lymphadenitis in sheep and goats: Clinical, epidemiological and preventive studies. *Small Rumin. Res*, 87: 116–121.
- 2 -Al-Gaabary, M.H, Osman, S.A, Ahmed, M.S, Oreiby, A.F, (2010). Abattoir survey on caseous lymphadenitis in sheep and goats in Tanta, Egypt .*Small Rumin. Res*, 94 : 117–124.
- 3 -Alloui ,M.N., Kaba,J.,(2008).Prévalence de la maladie des abcès des petits ruminants de la région de Batna.1ère Journées Maghrébines d'Epidémiologie Animale. Université Saad Dahlab.Blida. Algérie.
- 4 -Al-Enbaawy, M.I, Saad, M.M, Selim, S.A, (2005).Humoral and cellular immune responses of a murine model against *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens.*Egyptian J Immun*, 12: 13–20.
- 5-Alonso,J.L.,Simon,M.C.,Ginones,O.,Muzquiz,J.L.,Ortega,C., and Garcia,J.,(1992). The effect of experimental infection with *corynebacterium pseudotuberculosis* on reproduction in adult ewes. *Rasearch in Veterinary Science*, 52: 267-272.
- 6-Anon, S.A.C, (1991). Livestock and meat studies ,Meat Board, Po Box 40051, Arcadia 0007, South Africa.
- 7-Anon, S.A.C,(2006). Veterinary Services monthly surveillance report October 2005, *Veterinary Record* ,158 pp. 5–8.
- 8 -Anonyme, (2004). Maladie caséuse ( maladie des abcès, lymphadénite caséuse, corynébactériose, pyobacillose, eaux rousses du mouton).Guide de l'élevage du mouton méditerranéen et tropical. *Ceva santé animale* : 110-111.
- 9 -Arsenault,J.,Belanger, D,(2000) . Avenue de contrôle de la lymphadenite caséuse .OVNI, P, 2-3. Faculté de médecine vétérinaire. Université de Montréal, Canada.
- 10 -Arsenault,J., Girard, C.,Dubreuil, P.,Daignault,D., Galarneau,J.R., Boisclair, J., Simard,C., and Belanger,D.,(2003).Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada, *Preventive Veterinary Medicine*,59: 67–81.
- 11 -Asghar,A.,Hassanian,O.,Zafar,T.,Mashaat,B and Abdel-Latif,S,(2009). Epidemiological study on *corynebacterium pseudotuberculosis* in Imported and Native sheep Ready for Slaughter During Hajj Season 1426H. s.l. : *Journal of Agricultural and Veterinary Sciences*,Qassim University.Vol2,No.1,pp.25-32.
- 12-Asselinau,J.,and Lanéella,G,(1998). Mycobacterial lipids: A historical perspective. *Frontieres in bioscience*, 3: e164-e174.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 13-Augustine, J.L.,and Renshaw,H.W., (1986 ) .Survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in axenic purulent exudate on common barnyard fomites, *American Journal of Veterinary Research*, 47. 713–715.
- 14-Baird, G.J, Fontaine, M.C,(2007). *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. *J Comp Pathol*, 137: 179–210.
- 15-Baird,G.J ,(2008). Caseous Lymphadenitis. In: *Diseases of Sheep*. 4th ed., Edinburgh, Blackwell Publishing Ltd, 306-311.
- 16-Baird, G.J, Malone, F.E, (2010). Control of caseous lymphadenitis in six sheep flocks using clinical examination and regular ELISA testing. *Vet. Rec.*, 166 : 358–362.
- 17-Baroudi.,D, Sahraoui,L.,Kaidi.,Adjou,K.T.,Kelef,D, (2009). Etude épidémiologique de la lymphadenite caséuse du mouton dans la région d'Alger. 1ère Journées Maghrébines d'Epidémiologie Animale. Université Saad Dahlab.Blida. Algérie.
- 18-Bastos, B.L, Meyer, R, Guimaraes, J.E, Ayres, M.C, Guedes, M.T, Moura-Costa, L.F et al. (2011). Haptoglobin and fibrinogen concentrations and leukocyte counts in the clinical investigation of caseous lymphadenitis in sheep.*Vet. Clin.Pathol.*,40 : 496-503.
- 19 -Batey,R.H.,(1986a). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats, *Australian Veterinary Journal*, 63, pp. 269–272.
- 20 -Batey, R.G.,(1986b).The effect of caseous lymphadenitis on body condition and weight of Merino mutton carcasses, *Australian Veterinary Journal*,63 , p. 268.
- 21 –Bensaid, M.S., Ben Maitigue, H., Benzarti, M.,Messadi,L., Rejeb, A., Amara, A.,(2002).Contribution à l'étude épidémiologique et Clinique de la lymphadenite caséuse chez les ovins, *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 79: 51–57.
- 22-Bernard, K, (2005).*Corynebacterium* species and coryneforms : An update on taxonomy and diseases attributed to these taxa. *Clin.Microbiol.Newslett*, 27: 9–18.
- 23-Bernheimer, A.W., Linder,R., and Avigad,L.S.,(1980). Stepwise degradation of membrane sphingomyelin by corynebacterial phospholipases, *Infection and Immunity*,29 : 123–131.
- 24-Bergy's *Manuel of Determinative Bacteriology* de John.G.Holt; David. Editeur: Lippincott. Williams and Wilkins. Edition: 9th Revised edition (1st October 1993).
- 25-Binns, S.H, Green, L.E, Bailey, M, (2007).Development and validation of an ELISA to detect antibodies to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in ovine sera. *Vet. Microbiol*, 123: 169–179.
- 26 -Braverman, Y., Chizov-GinzburgA., Saran,A., and Winkler,M.,(1999). The role of houseflies (*Musca domestica*) in harbouring *Corynebacterium pseudotuberculosis* in dairy herds in Israel, *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties*, 18: 681–690.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 27 -Brogden,K.A., and Engen,R.L.,(1990). Alterations in the phospholipid composition and morphology of ovine erythrocytes after intravenous inoculation of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *American Journal of Veterinary Research*, 51: 874–877.
- 28 -Brown,C.C., and Olander,H.J.,(1987). Caseous lymphadenitis of goats and sheep: a review, *Veterinary Bulletin*, 57: 1–12.
- 29 -Brugère-Picoux, (2004). *J. Maladies des moutons*. France Agricole, 2ème édition : 62-65.
- 30 -Bruere,A. N., and West,D.M., Caseous lymphadenitis,(1990). *The Sheep: Health, Disease and Production*, Massey University Press, Palmerston North: 252–257.
- 31 -Burrell,D.H.,(1983). Caseous lymphadenitis vaccine, *New South Wales Veterinary Proceedings*, 19: 53–57.
- 32 -Carminati, R, Bahia, R, Costa, L.F.M et al. (2003). Determinação da sensibilidade e da especificidade de um teste de ELISA indireto para o diagnóstico de linfadenite caseosa em caprinos. *R Cienc Méd Biol*, 2: 88–93.
- 33 -Carne, H.R.,(1940).The toxin of *Corynebacterium ovis*, *Journal of Pathology and Bacteriology*, 51 : 199–212.
- 34 -Cesari,E ,(1930).Diagnosis of caseous lymphadenitis by the Intradermal-Reaction Test, after using Preisznocardine, *Veterinary Record*,10 : 1151–1152.
- 35 -Cetinkaya, B., Karahan,M., Atil, E., Kalin,R., T. De Baere ,T.,and Vaneechoutte,M.,(2002). Identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolates from sheep and goats by PCR, *Veterinary Microbiology*, 88: 75–83.
- 36 -Chaplin, P.J, DE Rose, R, Boyle, J.S, McWaters, P, Kelly, J, Tennent, J.M et al. (1999). Targeting improves the efficacy of a DNA vaccine against *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep. *Infect. Immun*, 67: 6434–6438.
- 37-Chirinozarraga, C.ON.B.,Scaramelli.B,Reyvaleir,A ,(2006).bacteriological characterization of *corynebacterium pseudotuberculosis* in Venezuelan goat flocks.s.l. : *Small Rumin.Res.* 65: 170-175.
- 38-Chitko-Mc Kown,C.G., and Blecha,F., (1992).Pulmonary intravascular macrophages: a review of immune properties and functions. *Annales de recherches veterinaires*, 23: 201-214.
- 39-Collett, M. G., Bath, G. F. and Cameron, C. M. (1994).*Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: *Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa*, 2nd Edit.,
- 40 -Connor, K.M., Quire, M, Baird, G et al. (2000). Characterization of United Kingdom isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

38: 2633–2637.

41 -D'Aonseca, V, Moraes, P.M, Dorella, F.A, Pacheco, L.G, Meyer, R, Portela, R.W et al.

(2008). A description of genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* useful in diagnostics and vaccine applications. *Genet. Mol. Res.*, 7: 252–260.

42 - Davis, E.W., (1990). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in animals. In: B.P. Smith, Editor, *Large Animal Internal Medicine*, C.V. Mosby Company, Toronto, pp. 1120–1126.

43 -Debien, E., (2011) Étude prospective des causes de mortalité chez l'espèce caprine avec emphase sur la lymphadénite caséuse. Département de pathologie et microbiologie. Faculté de médecine vétérinaire. Mémoire en vue de l'obtention du grade de maître ès-sciences. Université de Montréal. Canada.

44-Dercksen, D.P., Brinkhof, J.M.A., Dekker-Nooren, T., van Maanen, K., Bode, C.F.,

Baird, G.J., and Kamp, E.M., (2000). A comparison of four serological tests for the diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goats, *Veterinary Microbiology*, 75: 67–175.

45 -Dorella FA, Pacheco LGC, Oliveira, SC, et al. (2006). *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Vet Rec* 37: 201–218.

46 -Donnelly, J.J., Ulmer, J.B., Shiver, J.W., and Liu, M.A., (1995). DNA vaccines, *Annual Reviews in Immunology*, 15: 617–648.

47- Direction des services Agricoles (2012) Tiaret, Algérie.

48-Ellis, J.A., (1988). Immunophenotype of pulmonary infiltrates in sheep with caseous lymphadenitis. *Veterinary Pathology*, 25: 362-368.

49-Ellis, J.A., Hawk, D.A., Holler, L.D., Mills, K.W., and Pratt, D.L., (1990). Differential antibody responses to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep with naturally acquired caseous lymphadenitis, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196 pp. 1609–1613.

50 -Ellis, J.A., Hawk, D.A., Holler, L.D., Mills, K.W., and Pratt, D.L., (1991). Antigen specificity of antibody responses to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in naturally infected sheep with caseous lymphadenitis, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 28: 289-301.

51 -Euzéby, J.P., (1997). List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet. *Int. J. Syst. Bacteriol*, 47: 590-592.

52-Euzéby, J.P., (1999). *Corynebacterium pseudotuberculosis*. <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/index.html>

53-Euzéby, J. P. (2005). List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature, Society for Systematic and Veterinary Bacteriology.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 54-Fontaine,M.C. , Baird, G, Connor,K.M. Rudge,K; J. Sales,J, and W. Donachie, W,(2006). Vaccination confers significant protection of sheep against infection with a virulent United Kingdom strain of *Corynebacterium pseudotuberculosis* Vaccine, 24 pp. 5986–5996.
- 55-Fontaine, M.C, Baird, G.J ,(2008). Caseous lymphadenitis.Small Rumin. Res., 76: 42–48.
- 56-Ghannoum,M.A.,(2000). Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis, *Clinical Microbiology*, 13 pp. 122–143.
- 57 -Goldberger, A.C., Lipsky ,B.A.,and Plorde, J.J,(1981). Suppurative granulomatous lymphadenitis caused by *Corynebacterium ovis* (pseudotuberculosis), *American Journal of Clinical Pathology*, 76 pp. 486–490.
- 58-Guilloteau L, Pepin M, Pardon P et al. (1990). Recruitment of 99m-technetium- or 111-indium-labelled polymorphonuclear leucocytes in experimentally induced pyogranulomas in lambs.*J Leukocyte Biol*, 48: 343–352.
- 59-Guimarães AS, Seyffert N, Bastos BL et al. (2002) Caseous lymphadenitis in sheep flocks of the state of Minas Gerais, Brazil: prevalence and management surveys. *Small Rumin Res*, 87: 86–91.
- 60 -Guimaraes A.,Carno,F.B.,Pauletti,R.B., Seyffert,N.,Ribeiro., Lage.,A.P., Heinmann M.B., Myoshi, A.,Azevedo V.,and Maria Guimares,A.G., (2011). Caseous lymphadenitis: Epidemiology, Diagnostic and control. *Review Veterinary Microbiology . IIOAB Journal India*.Vol 2; issue 2; 33-43.
- 61-Henderson,A,(1979).Pseudotuberculous adenitis caused by *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Journal of Medical Microbiology* ,12 pp. 147–149.
- 62 -Hill, L. R., Lapage, S. P. and Bowie, I. S. (1978).Computer identification of coryneform bacteria. In: *Coryneform Bacteria*, I. J. Bousefield and A. G. Callely, Eds, Academic Press (for the Society for General Microbiology), London, pp. 181–215.
- 63 -Hodgson, A.L.,Bird,P., and Nisbet,I.T.,(1990). Cloning, nucleotide sequence, and expression in *Escherichia coli* of the phospholipase D gene from *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Journal of Bacteriology*, 172 pp. 1256–1261.
- 64 -Hodgson,A.L., Krywult,J., Corner, L.A., Rothel ,J.S.,and Radford, A.J.,(1992) attenuation of *Corynebacterium pseudotuberculosis*—potential cheesy gland vaccine and live delivery vehicle, *Infection and Immunity*,60 : pp. 2900–2905.
- 65 -Hodgen, A.L, Carter, K, Tachedjian, M, Krywult,J, Corner, L.A, McColl, M et al. (1999). Efficacy of an ovine caseous lymphadenitis vaccine formulated using a genetically inactive form of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D. *Vaccine*, 17: 802-808.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 66 -Holstad,G.,and Teige,J.,(1989). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in goats .IX.the effect of vaccination agains natural infection. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 30:285-293.
- 67 -Ilham.Z.,(2013). Detection of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from sheep lymph node by PCR.Departement of Microbiology, Faculty of veterinary medicine. Turkey. *Revue. Med. Vet.* 164, 2: 60-66.
- 68 -Ismail,A.A., and Hamid,Y.M.A.,(1972). Studies on the effect of some chemical disinfectants used in veterinary practice in *Corynebacterium ovis*, *Journal of the Egyptian Veterinary Medical Association*, 32 pp. 195–202.
- 69 -Join-Lambert,O.F., Ouache, M.,Canioni,D., Beretti,J.L., Blanche,S., Berche.P., and Kayal,S.,(2006). *Corynebacterium pseudotuberculosis* necrotizing lymphadenitis in a twelve-year-old patient, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 25 pp. 848–851.
- 70-Jones, D, Collins M.D, (1986).Irregular, non sporing Gram-positive rods. In: Sneath, P.H.A. et al. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed Baltimore: Williams and Wilkins, p. 1261–1282.
- 71-Jowett,W.,(1909).Abscesses in the lungs and lymphatic glands of sheep. *Agricultural Journal of the cape of Good Hope*, 35: 733-735.
- 72-Keslin,M.H., McCoy, E.L.,McCusker,J.J., and Lutch, J.S., (1979). *Corynebacterium pseudotuberculosis*.A new cause of infectious and eosinophilic pneumonia, *American Journal of Medicine*, 67 pp. 228–231.
- 73-Komala,T.S., Ramlan,M.,Yeah,N.N., Surayani,A.R. and Sharifah Hamidah,S.M.(2008). Asurvey of caseous lymphadenitis in small ruminant farms from two districts in Perah, Malaysia. *Tropical Biomedecine*, 25(3), 196-201.
- 74-Kurai ,T.A., and Ngatia,J.K.N., (1990).Caseous lymphadenitis of sheep and goats in Kenia.*Bull.anim.Health Prod. Afr.*38:15-18.
- 75-Lan DTB, Makino S, Shirahata T et al. (1999) Tumor necrosis factor and  $\gamma$  interferon are required for the development of protective immunity to secondary *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *J Vet Med Sci*, 61: 1203–1208.
- 76-Lehmann, K. B. and Neumann, R. O. (1896). In: *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der Speciellen Bakteriologischen Diagnostik*, K. B. Lehmann and R. O. Neumann, Eds, J.F. Lehmann, München.
- 77 -Lloyd,S , Lindsay,H.J., Slater,J.D., and Jackson,P.G.,(1990). Caseous lymphadenitis in goats in England, *Veterinary Record*, 127 p. 478.
- 78 -Lopez,J.F., Wong,F.M., and Quesada,J., (1966). *Corynebacterium pseudotuberculosis*.First case of human infection, *American Journal of Clinical Pathology*, 46 pp. 562–567.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 79 -Malone,F.E., Fee,S.A., Kamp, E.M., King,D.C., Baird,G.J., O'Reilly ,K.M.,and F.E.A. Murdock, A,(2006). Serological investigation of caseous lymphadenitis in four flocks of sheep, *Irish Veterinary Journal*, 59 pp. 19–21.
- 80 -Malone,F., (2007). Caseous lymphadenitis in sheep and goats. BVA congress, Belfast, Veterinary Science Division Agri-Food and Bioscience Institute.
- 81 -McNamara,P.J., Bradley,G.A., and Songer,J.G.,(1994). Targeted mutagenesis of the phospholipase D gene results in decreased virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Molecular Microbiology*, 12 pp. 921–930.
- 82 -McKean, S.C, Davies, J.K, Moore, R,J ,(2007). Probing the heat shock response of *Corynebacterium pseudotuberculosis*: the major virulence factor, phospholipase D, is down regulated at 43° C. *Res. Microbiol.*, 158: 279–286.
- 83 -Menzies P.I., Muckle C.A.,(1989). The use of a microagglutination assay for the detection of antibodies to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in naturally infected sheep and goat flocks, *Can. J. Vet. Res.* 53:313–318.
- 84 -Menzies,P.I., Muckle, C.A.,Brogden,K.A., and Robinson,L.,(1991). A field trial to evaluate a whole cell vaccine for the prevention of caseous lymphadenitis in sheep and goat flocks, *Canadian Journal of Veterinary Research*,55 pp. 362–366.
- 85 -Mills,A.E., Mitchell,R.D., and Lim,E.K.,(1997). *Corynebacterium pseudotuberculosis* is a cause of human necrotising granulomatous lymphadenitis, *Pathology*, 29 pp. 231–233.
- 86 -Mubarek, A.F.Bastawrows,M.M.Abdelhafeez and M.M Ali.,(1999).Caseous lymphadenitis of sheeo and goats in Assiut farms and abattoirs. Assiut : Assiut.Vet.Med.J.,42(83):89-106.
- 87 -Muckle,C.A., Menzies,P.I., Li,Y., Hwang,Y.T., and van Wesenbeeck,M.,(1992). Analysis of the immunodominant antigens of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Veterinary Microbiology*, 30 pp. 47–58.
- 88 -Muckel, C.A.and Menzies,P.I,(1993).Caseous lymphadenitis in sheeo andgoats.In:Current Veterinary Therapy:Food Animal Practice., s.l. : 3rd Edit,J.Howard,Ed.,W.B.Saunders Company ,Philadelphia,pp.537-541.
- 98 -Muckle, C.A, Gyles, C.L ,(1983). Relation of lipid content and exotoxin production to virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in mice.*Am. J. Vet. Res.*, 44: 1149-1153.
- 99 -Musa M.T,(1998). Lymphadenitis in sheep and goats in the Sudan.*Revue Elev. Méd.vét. Pays trop.* 51: 109-111
- 100 -Nairn,M.N., and Robertson,J.P., (1974).*Corynebacterium pseudotuberculosis* infection of sheep: role of skin lesions and dipping fluids, *Australian Veterinary Journal* 50 pp. 537–542.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 101 -Nibal, A.Hassan, Abdourahman, A.Al, Humainy, Abdulaziz, S.,Bahoubaid and Ahmed M.A.Mansour,(2011).Bacteriological and Pathological studies on caseous lymphadenitis in sheep in Saudi Arabia.s.l. : International Journal of Microbiology Research 2(1):28-37.
- 102 -Nuttall,W.,(1988). Caseous lymphadenitis in sheep and goats in New Zealand, Surveillance, New Zealand, 15 pp. 10–12.
- 103 -OIE - World Organization for Animal Health. [2009] .<http://www.oie>.
- 104 -Pacheco, L.G.G, Pena, R.R, Castro, T.L.P et al. (2007). Multiplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from pure cultures and for rapid detection of this pathogen in clinical samples. J Med Microbiol, 56: 1–7.
- 105 -Paule, B.J.A, Azevedo, V, Regis, L.F, et al. (2003). Experimental *Corynebacterium pseudotuberculosis* primary infection in goats: kinetics of IgG and interferon- $\gamma$  production, IgG avidity and antigen recognition by Western blotting. Vet Immunol Immunopathol, 96: 129–139.
- 106 -Paton,M.W., Rose,I.R., Hart,R.A., Sutherland,S.S., Mercy, A.R.,Ellis,M.T., and Dhaliwal,J.A., (1994). New infection with *Corynebacterium pseudotuberculosis* reduces wool production, Australian Veterinary Journal, 71 pp. 47–49.
- 107 -Paton,M., Rose,I., Hart,R., Sutherland,S., Mercy.A., and Ellis, T, (1996). Post-shearing management affects the seroincidence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in sheep flocks, Preventive Veterinary Medicine, 26 pp. 275–284.
- 108 -Paton, M. W, (2000).Applying the experience of CLA in the Southern Hemisphere. In: Proceedings of the Moredun Research Institute/Scottish Agricultural College Workshop on Caseous Lymphadenitis, pp. 3–15.
- 109 -Paton, M.W.,Walker,S.B., Rose,I.R., and Watt,G.F., (2003). Prevalence of caseous lymphadenitis and usage of caseous lymphadenitis vaccines in sheep flocks, Australian Veterinary Journal, 81pp. 91–95.
- 110 -Paton, M. W., Collett, M. G., Pepin, M. and Bath, G. F, (2005).*Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: Infectious Diseases of Livestock, 3rd Edit., J.A.W. Coetzer and R.C. Tustin, Eds, Oxford University Press Southern Africa, Cape Town, pp. 1917–1930.
- 111 -Paton,M.W.,(2010).Epidemiology and control of caseous lymphadenitis in Australian sheep flocks . .School of veterirary and biomedical sciences.Thesis presented for the degree of Doctor of philosophy of Murdoch University.
- 112 -Peel,M.M., Palmer,G.G., Stacpoole,A.M., and Kerr,T.G., (1997). Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: report of ten cases from Australia and review, Clinical Infectious Diseases, 24 pp. 185–191.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 113 -Pekelder, J.J. (2003). Caseous lymphadenitis. In: Martin, W.B.; Aitken, I.D. Diseases of Sheep. 3th edn Blackwell Science, Oxford.
- 114 -Pepin, M., Marly, J., and Pardon, P., (1987). Corynebacterium pseudotuberculosis infection in sheep and the complement fixation test for paratuberculosis. The Veterinary Record, 120 , 236.
- 115 -Pepin, M., Pardon, P., Lantier, F., Marly, J., Leveux, D., and Lamand, M., (1991a). Experimental Corynebacterium pseudotuberculosis infection in lambs : Kinetics of bacterial dissemination and infection. Veterinary Microbiology ,26: 381-392.
- 116 -Pepin, M., Fontaine, J.J., Pardon, P., Marly, J., and Parodi, A.L., (1991b). Histopathology of the early phase during experimental Corynebacterium pseudotuberculosis infection in lambs, Veterinary Microbiology, 29 pp. 123–134.
- 117 -Pepin, M., Pardon, P., Lantier, F., Marly, J., and Arrigo, J.L., (1993). Acquired immunity after primary caseous lymphadenitis in sheep, American Journal of Veterinary Research, 54 pp. 873–877
- 118 -Pepin, M., Paton, M., and Hodgson, A.L., (1994a). Pathogenesis and epidemiology of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in sheep, Current Topics in Veterinary Research, 1 pp. 63–82.
- 119 -Pepin, M., Pittet, J.C., Olivier, M., and Gohin, I., (1994b). Cellular composition of Corynebacterium pseudotuberculosis pyogranulomas in sheep, Journal of Leukocyte Biology, 56 pp. 666–670.
- 120 -Pinheiro RR, Gouveia AMG, Alves FSF et al. (2000) Aspectos epidemiológicos da caprinocultura cearense. Arq Bras Med Vet Zootec, 52: 534–543.
- 121 -Prescott, J.F. and Muckle, C.A., (1986). corynebacterium In: Gyle, C.L. and Thoen, C.O. Pathogenesis of bacterial infection in Animals Ames : Iowa State University Press.
- 122 -Prescott, J.F., Menzies, P.I., HWang, Y.T., (2002). An interferon gamma assay for diagnostic of corynebacterium pseudotuberculosis infection in adult sheep from a research flock. s.l. : Vet. microbiol, 88:287-297.
- 123 -Pugh DG. (2002). Sheep and Goat Medicine, 1st ed. Philadelphia: Saunders: 1-468.
- 124 -Radostits OM, Gay, CC, Blood DC et al. (2002). Clínica Veterinária - Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos. 9th edn. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- 125 -Renshaw, H.W., Graff, V.P., and Gates, N.L., (1979). Visceral caseous lymphadenitis in thin ewe syndrome: isolation of Corynebacterium, Staphylococcus, and Moraxella spp. from internal abscesses in emaciated ewes, American Journal of Veterinary Research, 40 pp. 1110–1114.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 126 -Ribeiro MG, Dias Junior JG, Paes AC et al. (2001). Punção aspirativa com agulha fina no diagnóstico de *Corynebacterium pseudotuberculosis* na linfadenite caseosa caprina. *Arq Inst Biol São Paulo*, 68: 23–28.
- 127 -Richard,Y., Fontaine,M., Oudar,J., and Fontaine,M.P., (1979). Contribution à l'étude épidémiologique et de la pathologie de la maladie des abcès du mouton. *Comparative Immunology and Microbiology of infection diseases*, 2 : 125-148.
- 128 -Riet-Correa F, Schild A.L, Méndez M.C et al. (2001).Doenças de ruminantes e eqüinos. 1st edn. Varela, São Paulo.
- 129 -Rizvi,S., Green,L.E., and Glover,M.J., (1997). Caseous lymphadenitis: an increasing cause for concern, *Veterinary Record*, 140 pp. 586–587.
- 130 -Rothel,J.S, Boyle,D.B., Both,G.W., Pye,A.D., Waterkeyn,J.G., Wood,P.R., and Lightowlers ,M.W., (1997), Sequential nucleic acid and recombinant adenovirus vaccination induces host-protective immune responses against *Taenia ovis* infection in sheep, *Parasite Immunology*, 19 p. 227.
- 131 -Salyers,A., and Witt, D.,(1994).Virulence factors that promote colonization, *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*, ASM Press, Washington, D.C. pp. 30–46.
- 132 -Saunders VF, Redacliff LA, Berg T et al. (2007). Multiplex PCR for the detection of *Brucella ovis*, *Actinobacillus seminis* and *Histophilus somni* in ram semen.*Aust Vet J*, 85: 72–77.
- 133 -Sharon Stapleton, Bernard Bradshaw,Richard o'Kennedy, (2009).Development of a surface plasmon resonance-based assay for the detection of *corynebacterium pseudotuberculosis* infection in sheep.s.l. : *Analytica chimica Acta*, 651: 98-104.
- 134 -Schmiel,D.H., and Miller,V.L., (1999).Bacterial phospholipases and pathogenesis, *Microbes and Infection*, 1 pp. 1103–1112.
- 135 -Schreuder,B.E., Ter Laak ,E.A.,and Dercksen,D.P., (1994). Eradication of caseous lymphadenitis in sheep with the help of a newly developed ELISA technique, *Veterinary Record*, 135 pp. 174–176.
- 136 -Severini, M.,Ranucci,D.,Miraglia and Cenci Goga,B.T (2003).Pseudotuberculosis in sheep as a concern of veterinary public health. s.l. : *Vet Res Com*,27Suppl, 1: 315-318.
- 137 -Seyffert, N, Guimaraes, A.S, Pacheco, L.G, Portela, R.W, Bastos, B.L, Dorella, F.A et al. (2010). High seroprevalence of caseous lymphadenitis in Brazilian goat herds revealed by

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Corynebacterium pseudotuberculosis secreted proteins-based ELISA. Res. Vet. Science, 88: 50-55.
- 138 -Smith, M.C, Sherman, D.M,(2009). Goat Medicine, 2nd ed. Ames: Wiley-Blackwell, 1-888.
- 139 -Simmons,C.P., Hodgson,A.L., and Strugnell, R.A., (1997). Attenuation and vaccine potential of aroQ mutants of Corynebacterium pseudotuberculosis, Infection and Immunity, 65 pp. 3048–3056.
- 140 -Solanet, J.J, Malena,R, Estein, S.M, Belchior, S.E, Paolicchi, F.A, (2011). Desarrollo de una prueba de ELISA para detectar anticuerpos en carneros vacunados y/o desafiados con Corynebacterium pseudotuberculosis. Rev. Arg. Microbiol ,20, 43.
- 141 -Songer,J.G., Beckenbach,K., Marshall,M.M., Olson,G.B., and Kelley, L., (1988). Biochemical and genetic characterization of Corynebacterium pseudotuberculosis, American Journal of Veterinary Research, 49 pp. 221–226.
- 142 -Smith MC, Sherman D. (1994).Caseous Lymphadenitis.Goat Medicine.1st edn. Lea and Febier, Iowa.
- 143 -Spier,S.J., Leutenegger, C.M., Carroll,S.P., Loye,J.E.,Pusterla,J.B.,Carpenter,T.E., Mihalyi,J.E., and Madigan,J.E., (2004). Use of a real-time polymerase chain reaction-based fluorogenic 5' nuclease assay to evaluate insect vectors of Corynebacterium pseudotuberculosis infections in horses, American Journal of Veterinary Research, 65 pp. 829–834.
- 144 -Statistica (1997) Version 5. Sratsoft, Tulsa, Ok, USA
- 145 -Stoops,S.G., Renshaw,H.W, and Thilsted,J.P., (1984). Ovine caseous lymphadenitis: disease prevalence, lesion distribution, and thoracic manifestations in a population of mature culled sheep from western United States, American Journal of Veterinary Research, 45 pp. 557–561.
- 146 -Sunil V, Menzies PI, Shewen PE, Prescott JF. (2008) Performance of a whole blood interferon-gamma assay for detection and eradication of caseous lymphadenitis in sheep. Vet Microbiol, 30: 288–297.
- 147 -Stanford, K, Brogden,K.A, McClelland,L.A, Kozub,G.C, Audibert, F, (1998). The incidence of caseous lymphadenitis in Alberta sheep and assessment of impact by vaccination with commercial and experimental vaccines.Can. J. Vet. Res., 62, 38.
- 148 -Sutherland,S.S., Ellis,T.M., Paton,M.J and A.R. Mercy,A.R., (1992).Serological response of vaccinated sheep after challenge with Corynebacterium pseudotuberculosis, Australian Veterinary Journal, 69 pp. 168–169.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 149 -Tashjian,J.J., and Campbell, S.G.(1983).,Interaction between caprine macrophages and *Corynebacterium pseudotuberculosis*: an electron microscopic study, *American Journal of Veterinary Research*, 44 pp. 690–693.
- 150 -Valli,V.E.O. and Parry,B.W, (1993).Caseous lymphadenitis.s.l. :IN: *Pathology of Domestic Animals*,Vol.3,4th Edit.K.V.F.Jubb,P.C.Kennedy and Palmer,Eds,Academic Press,San Diego ,pp. 238-240.
- 151 -Valli ,V.E.O, (2007). Gentry, P.A. Hematopoietic system, In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Pathology of Domestic animals*, vol. 3, 5th ed. Philadelphia: M Grant Maxie, Elsevier Saunders, 292-294.
- 152 -Warner,A.E.,Molina,R.M.,and Brain, J.D.,(1987).Uptake of blood borne bacteria by pulmonary intravascular macrophages and consequent inflammatory responses in sheep . *American review of respiratory diseases*, 136, 683-690.
- 153 -West,D.M., Bruere ,A.N.,and Ridler, A.L., (2002).Caseous lymphadenitis, *The Sheep: Health, Disease and Production*, Foundation for Continuing Education, Palmerston North pp. 274–279.
- 154 -Williamson, P, and Nairn, M.E.,(1980). Lesions caused by *Corynebacterium pseudotuberculosis* in the scrotum of rams. *Australian Veterinary Journal*, 56: 496- 498.
- 155 -Williamson,L.H., (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants, *Veterinary Clinics of North America—Food Animal Practice*, 17 pp. 359–371.
- 156 -Windsor,P.A, (2011). Control of caseous lymphadenitis.*Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract*, 27: 193–202.
- 157 -Yosefbaigh, G.H.,Ownagh, A.GH., and Nasrollahi, A.,(2004). Bacteriological studies of caseous lymphadenitis in pre-scapular lymphnode of sheep slaughtered in Urmia. *North Western Iran.Iranian.Jour of Vet Reaserch*.Vol 5, n° 2, 10, 1383.
- 158 -Zaki, M.M.,(1976).Relation between the toxogenicity and pyogenicity of *Corynebacterium ovis* in experimentally infected mice, *Research in Veterinary Science*, 20 pp. 197–200.