

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 vétérinaire**

THEME :

Les facteurs de risque de l'avortement chez les ovins

Présenté par :

SAIBI MOHAMED

RAKEB ABDRAHMENE

Encadré par :

Madame Abd elhadi

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah de nous avoir donné le courage, la patience et par-dessus tout la santé de mener à bien ce modeste travail.

*Bien sûr nous tenons avant tout à remercier notre encadreur " **Madame Abd elhadi** ", pour sa disponibilité, ses encouragements et conseils.*

Nos remerciements vont également vers tous ceux qui nous ont permis de mener à bien notre travail : les enseignants de l'institut vétérinaire de Tiaret Et les collègues de l'institut vétérinaire ainsi que tous mes amis.

Merci aux personnes qui ont nous apporter des éclaircissements sur les facteurs de risques de l'avortement chez les ovins.

Enfin, nous exprime toute notre reconnaissance envers nos proches, qui ont eu la tâche ardue de nous supporter pendant ces 5 années parfois entrecoupées de moments difficiles ! Nos parents, pour leur soutien Logistique et moral continu, Nous leur sommes infiniment redevables. Nos familles : pour leur aide inestimable : sans eux notre travail aurait été beaucoup plus difficile.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

A ma Mère qui m'a tant soutenue avec ses prières et qui m'a toujours encouragé.

A mon Père, pour son soutien durant toute la période de mes études.

A Ma famille

En fin je dédie ce modeste travail à ma promotion 2018/2019.

Et bien sûr qui m'aime.....

SAIBI MOHAMED

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude à :

Ma Mère qui a veillé mes nuits et qui a tout fait pour me avoir un jour réussir

Mon Père, qui a sacrifié sa jeunesse et qui n'a jamais su dire non pour subvenir à mes besoins, au cours de mes études et ma formation.

Mes très chères frères, et mes sœurs

Ma famille pour leur aide. ET Mes amies.

En fin je dédie ce modeste travail à ma promotion 2018/2019.

Et bien sûr qui m'aime.....

RAKEB ABD RAHMANE

SOMMAIRE

<i>Sommaire</i>	<i>Page</i>
Liste des abréviations.....	9
Liste des figures	10
liste des tableaux.....	10
Introduction	11

Partie 1 : Synthèse bibliographique

1. Rappels sur la reproduction chez la brebis	13
1.1. Anatomie de l'appareil reproducteur	13
1.2. Physiologie de la reproduction	14
1.2.1. Cycle œstral	14
a. Définition de l'œstrus	14
b. Caractéristiques et étapes du cycle œstral	15
c. Régulation hormonale du cycle œstral	15
i. Complexe hypothalamo-hypophysaire	16
ii. Hormones hypothalamo-hypophysaires	17
iii. Hormones sexuelles stéroïdiennes	17
iv. Autres hormones	18
1.2.2. Saisonnalité de la reproduction	19
1.2.3. Puberté	23
2. Physiologie de la gestation chez la brebis	24
2.1. Fécondation	24
2.1.1. Mise en place de la semence mâle	24

a. Accouplement.....	24
b. Insémination artificielle	24
2.1.2. Migration des gamètes dans les voies génitales femelles.....	24
2.2. Gestation	25
2.2.1. Progestation	25
2.2.2. Nidation	25
2.2.3. Mise en place des annexes embryonnaires et du placenta.....	26
2.3. Régulation hormonale du maintien de la gestation.....	27
2.3.1. Rôles des hormones stéroïdiennes	29
2.3.2. Signaux embryonnaires et reconnaissance maternelle	29
a. Early Pregnancy Factor.....	29
b. Interféron tau	30
2.3.3. Autres facteurs sécrétés par le conceptus durant la gestation	31
a. Hormone placentaire lactogène	31
b. Protéines associées à la gestation	31
2.4. Interruptions de la gestation	32
2.5. Mise-bas eutocique	34

Partie II : les facteurs de risques de l'avortement chez les ovins

1. Définition de l'avortement.....	37
2. Historique et importance.....	37

Les principaux facteurs des avortements

1. Les facteurs biologiques	39
-----------------------------------	----

La brucellose

1. Origine.....	40
2. comment se fait la contagion ?.....	40
3. Symptômes.....	40
4. Diagnostic.....	41
5. Prévention, Règlementation.....	41

La fièvre Q

1. Etiologie.....	42
2. Epidémiologie descriptive et analytique.....	42
3. Physiopathologie de l'infection par <i>Coxiella burnetii</i>	43
3.1. Pathogénie chez l'animal.....	43
3.2. Pathogénie chez l'homme	44
4. Modalités de l'excrétion de <i>Coxiella burnetii</i> et conséquences pour le diagnostic.....	45
5. Conclusion.....	45

La chlamydie

1. Étiologie	47
2. Épidémiologie	47

3. Physiopathologie.....	48
4. Modalités de l'excrétion et conséquences pour le diagnostic	51
5. conclusion.....	51

La salmonellose

1. Étiologie	52
2. Épidémiologie	52
3. Physiopathologie	53
4. Modalités d'excrétion et conséquences pour le diagnostic	55
5. Conclusion.....	55

BDV ou « Pestivirus ovine » ou « Maladie de la frontière »

1. Étiologie	56
2. Épidémiologie	56
3. Physiopathologie de l'infection par le BDV et le BVDV	56
4. Modalités d'excrétion et conséquences pour le diagnostic.....	57
5. Description des performances des tests diagnostiques disponibles	60
6. conclusion.....	60

La toxoplasmose

1. Étiologie	62
2. Épidémiologie	62

3. Physiopathologie de l'infection par <i>Toxoplasma gondii</i>	63
4. Modalités d'excrétion et conséquences pour le diagnostic	66
5. Description des performances des tests diagnostiques.....	67
5. Conclusion.....	67

Les facteurs non biologique

2. Les facteurs non biologiques.....	68
1. Les facteurs génétiques.....	68
1.1. Les mutations géniques létales.....	68
1.2. Les anomalies chromosomique.....	68
2. Les facteurs endocriniens.....	68
3. Les facteurs physiques.....	68
4. Les facteur nutritionnels.....	69
5. Les facteurs toxiques.....	69
Référence bibliographique.....	71

Liste des abréviations

EPF : *Early Pregnancy Factor*

FSH : *Folliculo Stimulating Hormone* ou hormone folliculo-stimulante

GH : *Growth hormone* ou hormone de croissance

GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone* ou gonadolibérine

IA : Insémination artificielle.

IFN- τ : Interféron tau.

LH : *Luteinizing Hormone* ou hormone lutéinisante.

CS : Hormone chorionique somato-mammotrope.

oTP-1 : *ovine Trophoblast Protein-1* ou trophoblastine ovine.

PAGs : *Pregnancy Associated Glycoproteins* ou protéines associées à la gestation

PGF 2α : Prostaglandine F 2α

po PAG : Protéine associée à la gestation porcine

PRL : Prolactine

Liste des figures

Figure 1: Localisation de l'appareil reproducteur chez la brebis (Bonnes et al. 1988).	13
Figure 2: Appareil génital de la brebis en vue externe (à gauche) et en vue interne (à droite) (d'après Barone 2001).	14
Figure 3: Profil hormonal durant les différentes phases du cycle ovarien chez la brebis (d'après Castonguay 2012)	16
Figure 4: Rétrocontrôles des hormones stéroïdiennes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (d'après Bonnes et al. 1988).	18
Figure 5: Schématisation de l'activité sexuelle saisonnière chez la brebis (Castonguay 2012).....	19
Figure 6: Interactions hormonales chez la brebis : (A.) durant la saison de reproduction et (B.) lors de l'œstrus saisonnier ...	20
Figure 7: Coupe sagittale de cerveau de mouton : perception de la photopériode et synthèse de mélatonine (Malpaux et al. 1996)	21
Figure 8: Modèle pour la régulation photopériodique du cycle annuel de reproduction chez la brebis (Malpaux et al. 1996).....	22
Figure 9: Evènements du début de la gestation chez la brebis (d'après Spencer, Johnson, Bazer, et al. 2004)	26
Figure 10: Régulation hormonale du maintien de la gestation chez la brebis (Montmeas et al. 2013)	28
Figure 11: Schéma récapitulatif des différents types d'interruptions de la gestation chez la brebis.	32
Figure 12: Les principaux facteurs des avortements (GDS Creuse 2004).....	38

Liste des tableaux

Tableau 1: Fréquence des causes d'interruption de la gestation chez les bovins (d'après Picard-Hagen et al. 2003).....	33
--	----

Introduction

Tout au long de l'année, les ovins et caprins traversent différentes phases de leur Cycle reproductif : chaleurs, gestation, mises bas, lactation. Pour chacune de ses étapes, ils peuvent être exposés à des maladies spécifiques : infections génitales durant la période de monte, avortement durant la gestation, mammites en période de lactation, etc...

Et mesures de prévention et les soins nécessaire pour conserver un troupeau sain... tout au moins le plus sain possible ! Les avortements sont des accidents peu fréquents dans les situations normales, Dans certains élevages, ils apparaissent cependant sous une forme épidémique (plusieurs cas en peu de temps) ou enzootique (de nombreux cas sur une période plus longue), Tout avortement dans un élevage au cours d'une campagne de vélages doit être pris en compte par l'éleveur qui doit prévenir son vétérinaire, lequel réalisera les prélèvements obligatoires. Lorsque l'on observe deux avortements par mois ou trois avortements dans l'année, ou lorsque plus de 4 % d'un effectif de plus de 100 animaux avortent dans l'année, on peut aussi être en présence d'un complexe pathologique très vaste ou les avortements ne sont qu'une des expressions cliniques.

Partie I

Synthèse bibliographique

1. Rappels sur la reproduction chez la brebis

L'utilisation des différentes méthodes de diagnostic de gestation chez la brebis nécessite au préalable une bonne connaissance de l'anatomie de l'appareil reproducteur ainsi que de la physiologie de la reproduction et de la gestation chez cette espèce.

1.1. Anatomie de l'appareil reproducteur

L'appareil génital de la brebis est situé dans la partie caudale de la cavité abdominale (Figure 1). Il est très proche anatomiquement de celui de la vache. Il est composé de quatre parties principales : la vulve, le vagin, l'utérus et les ovaires (Figures 1 et 2) (Castonguay 2012).

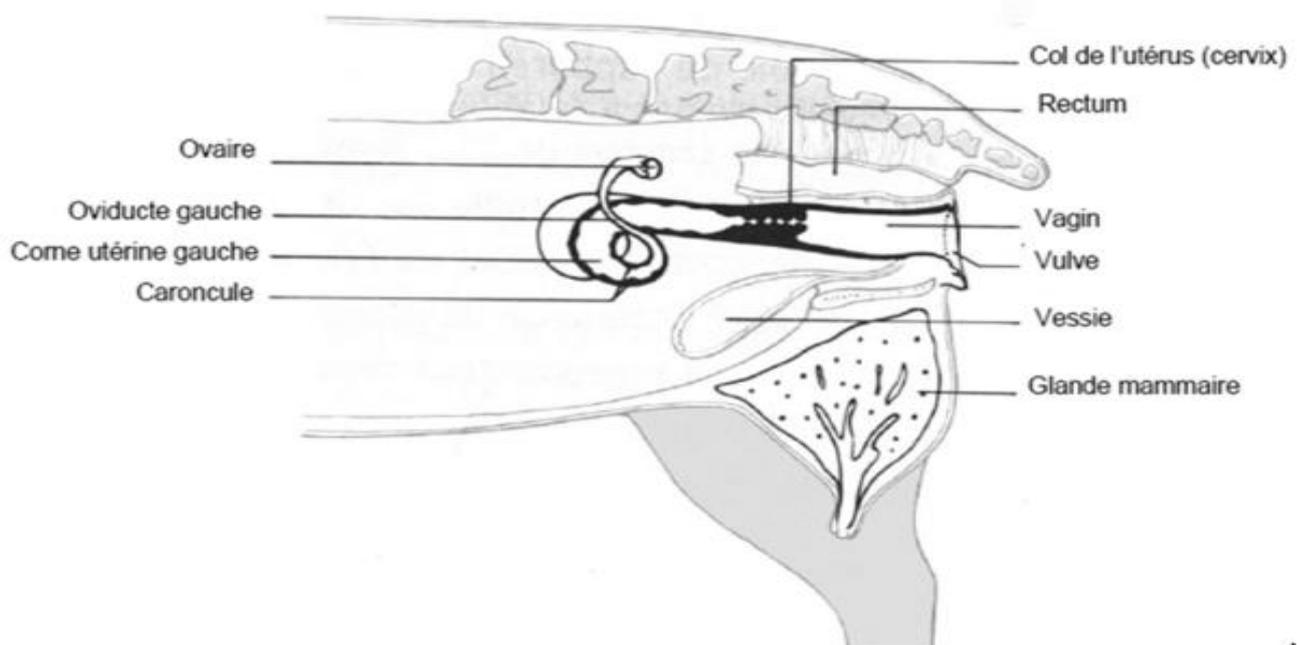


Figure 1: Localisation de l'appareil reproducteur chez la brebis (Bonnes et al. 1988).

L'utérus est de type bipartitus, c'est-à-dire qu'il est composé d'un corps court et de deux longues cornes. Chez la brebis le col de l'utérus est formé par cinq à sept plis fibreux imbriqués les uns dans les autres (Figure 2). Cette caractéristique anatomique propre à la brebis constitue un inconvénient majeur pour la réalisation d'inséminations artificielles (IA). En effet, ces nombreux replis de la muqueuse cervicale rendent très difficile le passage du col de l'utérus à l'aide de la sonde d'insémination (Castonguay 2012).

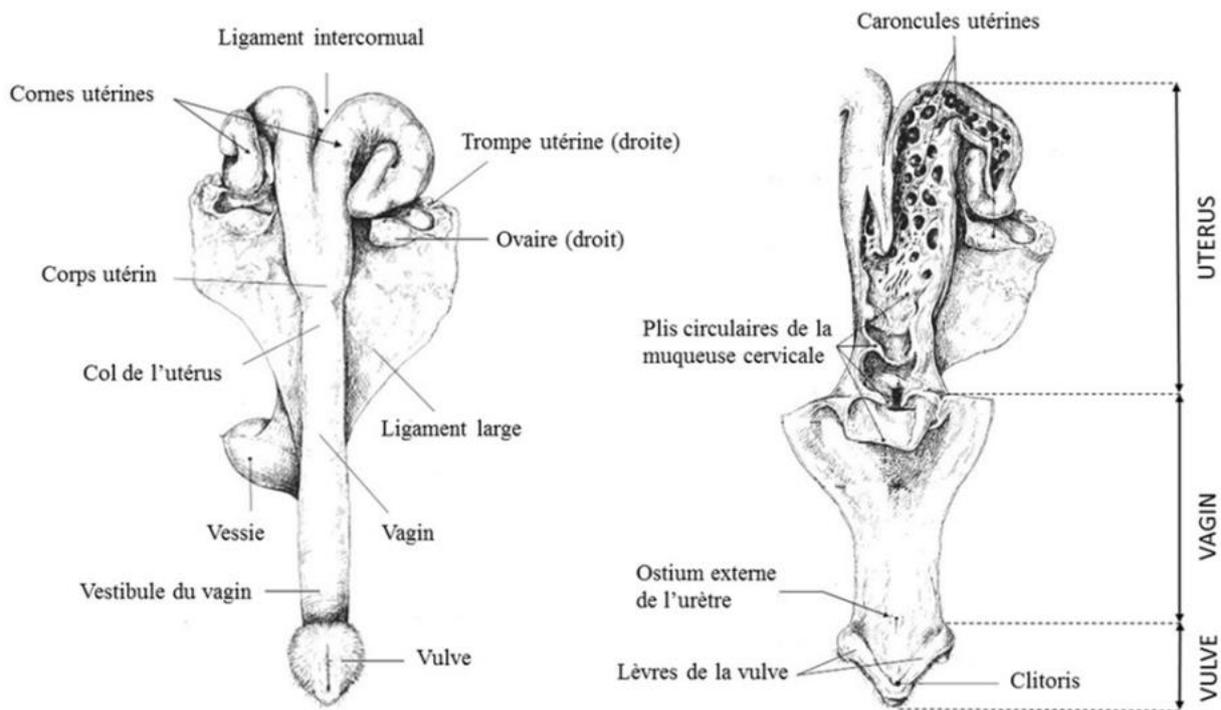


Figure 2: Appareil génital de la brebis en vue externe (à gauche) et en vue interne (à droite) (d'après Barone 2001).

1.2. Physiologie de la reproduction

La brebis est une espèce polyœstrienne saisonnière à « jours courts » et à ovulation spontanée. Il est important de connaître ces particularités propres à cette espèce concernant la reproduction afin d'améliorer les performances reproductives et donc la rentabilité d'un troupeau.

1.2.1. Cycle œstral

Chez la femelle, le cycle œstral correspond à la succession périodique de modifications morphologiques, histologiques et hormonales au niveau de l'appareil reproducteur entre deux œstrus consécutifs. On observe également des modifications cycliques du comportement.

a. Définition de l'œstrus

L'œstrus, ou chaleurs, correspond à la période durant laquelle la femelle accepte le mâle et où sa fertilité est maximale. Les manifestations comportementales des chaleurs sont dues à une forte concentration sanguine d'œstrogènes au moment de cette période d'œstrus. Cependant,

contrairement à la vache, les signes de chaleurs sont discrets chez la brebis (Henderson, Robinson 2007). En effet, lorsqu'elle est en chaleurs, la brebis est réceptive au bélier et s'immobilise à son approche en agitant la queue latéralement et accepte le chevauchement. Elle peut également présenter une vulve légèrement hypertrophiée et congestionnée avec éventuellement un écoulement de mucus translucide (Montmeas et al. 2013). L'œstrus dure en moyenne 36 heures mais cette durée varie selon l'âge et la race de l'animal (Henderson, Robinson 2007 ; Castonguay 2012).

Chez la brebis, comme chez la plupart des mammifères domestiques, l'ovulation est spontanée (Henderson, Robinson 2007). Elle est définie comme la rupture du follicule dominant au niveau de l'ovaire qui libère alors un ovocyte fécondable. L'ovulation a lieu entre 20 et 40 heures après le début de l'œstrus, soit vers la fin des chaleurs (Castonguay 2012). Chez les races prolifiques, deux à trois ovulations ont lieu lors de chaque œstrus. Le taux d'ovulation dépend d'un grand nombre de facteurs tels que la race, l'âge, l'état de santé et l'état corporel de la brebis, mais également de la saison et des conditions environnementales (Henderson, Robinson 2007 ; Castonguay 2012).

b. Caractéristiques et étapes du cycle œstral

Le cycle œstral de la brebis dure en moyenne 16-17 jours mais cette durée peut varier de 14 à 18 jours selon la race, l'âge, l'individu et la période de l'année (Henderson, Robinson 2007 ; Castonguay 2012 ; Montmeas et al. 2013). Par convention, le jour 0 est défini arbitrairement comme le jour du début des chaleurs.

Au niveau ovarien, le cycle se divise en deux phases (Figure 3). La phase folliculaire a une durée de 3 à 4 jours et correspond à la phase de croissance terminale du ou des follicules dominants destinés à ovuler. Durant cette période, les follicules sécrètent des œstrogènes qui sont responsables de l'apparition de l'œstrus. De plus, l'augmentation de la concentration en œstrogènes induit un pic d'hormone lutéinisante (LH) suivi 24 heures plus tard de l'ovulation. Après l'ovulation et sous l'action lutéotrope d'une hormone hypophysaire, la LH, le follicule qui vient d'ovuler devient un corps jaune qui est actif et sécrète de la progestérone pendant 14 jours. Débute alors la seconde phase du cycle : la phase lutéale. A la fin du cycle et en l'absence de fécondation, la sécrétion d'une hormone lutéolytique, la prostaglandine F2 α (PGF2 α), par la muqueuse utérine, entraîne la régression du corps jaune et donc l'arrêt de la sécrétion de progestérone. C'est la lutéolyse. On observe alors une reprise de l'activité ovarienne et le début d'un nouveau cycle (Castonguay 2012 ; Montmeas et al. 2013).

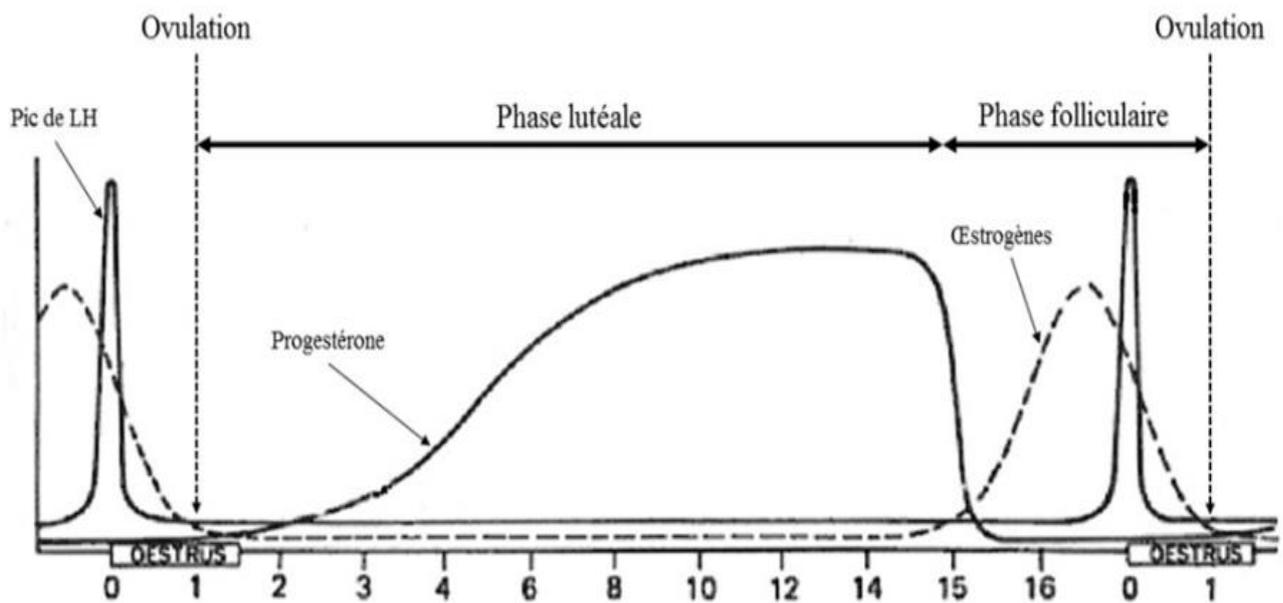


Figure 3: Profil hormonal durant les différentes phases du cycle ovarien chez la brebis (d'après Castonguay 2012)

Chez les ruminants, les cycles œstraux débutent au moment de la puberté et se poursuivent toute la vie. Il n'y a interruption des cycles œstraux que lors de la gestation, de la période postpartum, de l'œstrus saisonnier ou d'œstrus pathologiques.

c. Régulation hormonale du cycle œstral

La fonction de reproduction est régulée par différentes hormones sécrétées par le complexe hypothalamo-hypophysaire, les ovaires et l'utérus (Montmeas et al. 2013).

i. Complexe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse est une petite glande située ventralement à l'encéphale. Elle est constituée d'une partie glandulaire, l'antéhypophyse ou adénohypophyse, et d'une expansion de l'encéphale, la posthypophyse ou neurohypophyse. L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par la tige hypophysaire qui contient un réseau de capillaires sanguins appelé « système porte » hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus est une région du troisième ventricule de l'encéphale. Il est composé de cellules neurosécrétrices qui synthétisent des neurohormones libérées dans le sang au niveau du système porte.

ii. Hormones hypothalamo-hypophysaires

Les hormones hypothalamo-hypophysaires sont sécrétées de manière pulsatile. L'augmentation de leur concentration sanguine est due à une augmentation de la fréquence des « pulses ».

La gonadolibérine (GnRH) est une hormone de nature peptidique sécrétée par l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion par l'antéhypophyse de deux hormones gonadotropes, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la LH, qui atteignent les ovaires par voie sanguine. La fréquence des pulses de GnRH dépend d'un grand nombre de stimuli provenant à la fois du milieu intérieur (hormones, système immunitaire...) et du milieu extérieur (photopériode, stress...).

La FSH est une hormone de nature glycoprotéique synthétisée par l'antéhypophyse. Chez la femelle, elle permet le développement des ovaires et la croissance folliculaire. Elle stimule également la synthèse d'œstrogènes par les follicules pré-ovulatoires.

La LH est également une hormone de nature glycoprotéique sécrétée par l'antéhypophyse. Chez la femelle, elle permet la maturation des follicules ovariens en synergie avec la FSH. Elle induit également l'ovulation et permet la mise en place du corps jaune et de son activité sécrétoire.

iii. Hormones sexuelles stéroïdiennes

La progestérone et les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes produites par les ovaires et essentielles à la fonction de reproduction. Ces hormones agissent à la fois sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et sur l'appareil reproducteur.

La progestérone est synthétisée par le corps jaune cyclique, par le corps jaune gestatif et également par le placenta chez certaines espèces comme la brebis. Elle permet la mise en place et le maintien de la gestation en bloquant l'ovulation et en rendant le milieu utérin favorable à la croissance et au développement de l'embryon. La progestérone à forte dose exerce un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (Figure 4).

Les œstrogènes sont sécrétés par les follicules ovariens en croissance et induisent la manifestation du comportement d'œstrus. L'augmentation de leur concentration en l'absence de progestérone entraîne un pic de LH puis l'ovulation 24 heures plus tard (Figure 3). En effet, à forte dose les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur le complexe hypothalamohypophysaire et donc sur la synthèse de GnRH, de FSH et de LH. À l'inverse, à faible dose et en présence de progestérone ils exercent un rétrocontrôle négatif sur ce même complexe, en particulier sur la sécrétion de FSH (Figure 4).

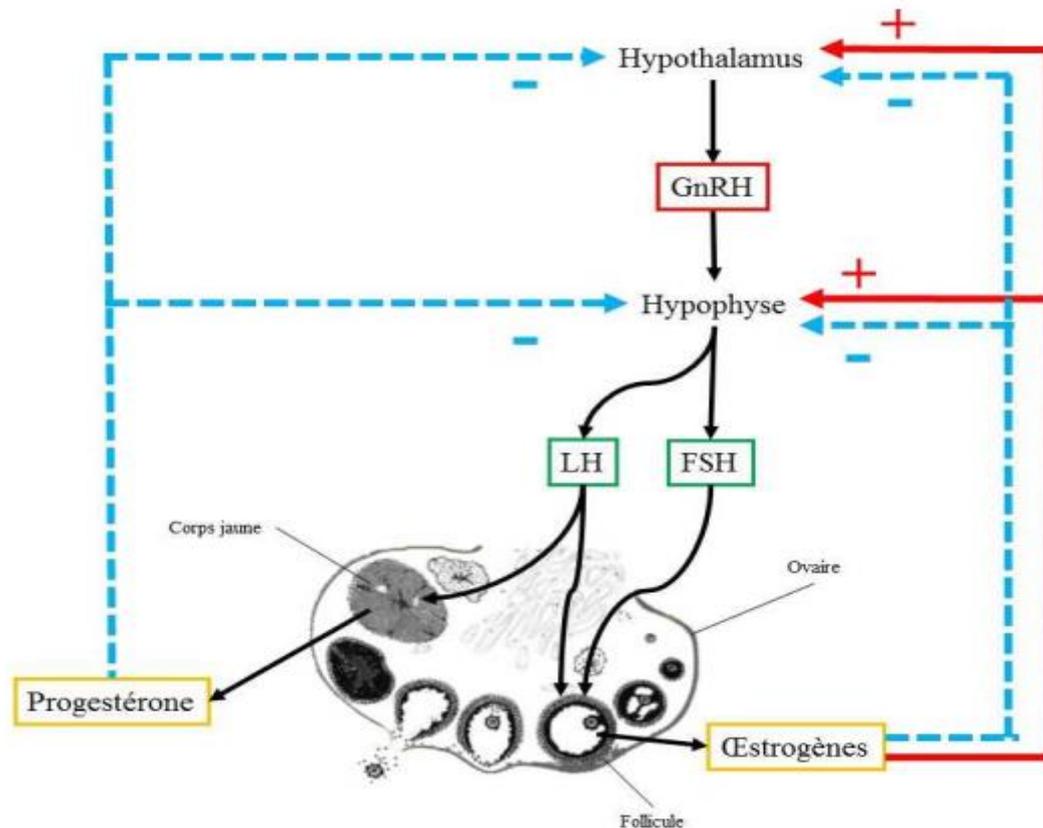


Figure 4: Rétrocontrôles des hormones stéroïdiennes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (d'après Bonnes et al. 1988)

iv. Autres hormones

L'ocytocine est une hormone peptidique sécrétée par la neurohypophyse mais également en grande partie par le corps jaune chez les ruminants. Elle stimule les contractions utérines et l'éjection du lait ainsi que la sécrétion de $\text{PGF2}\alpha$ par l'utérus.

La $\text{PGF2}\alpha$ est une hormone lipidique appartenant à la famille des prostaglandines. Elle est synthétisée par de nombreuses cellules sécrétrices présentes dans presque tous les tissus de l'organisme où elle possède des rôles multiples. Dans la fonction de reproduction, ses actions sont les suivantes (Montmeas et al. 2013) :

- ❖ Elle a un effet lutéolytique et entraîne la régression du corps jaune quand celui-ci est sensible aux prostaglandines (période réfractaire durant les cinq premiers jours suivant l'ovulation). Elle peut ainsi être utilisée chez les femelles cyclées pour la maîtrise des cycles sexuels. Cependant, elle ne peut pas être utilisée chez la brebis pour induire la mise-bas ou un avortement car le placenta prend le relais du corps jaune dans la production de progestérone indispensable au maintien de la gestation.

- ❖ Elle a un effet utérotonique en entraînant des contractions du myomètre. Elle peut être utilisée pour aider à la vidange de l'utérus en post-partum, bien que cette action utérotonique soit de courte durée.

Chez les brebis cyclées, l'utérus commence à sécréter de manière pulsatile de la $PGF2\alpha$ autour du 14^{ème} jour du cycle œstral. Cette hormone atteint le corps jaune par voie sanguine ou lymphatique et est responsable de la lutéolyse.

1.2.2. Saisonnalité de la reproduction

La brebis est une espèce polyœstrienne saisonnière « à jours courts » (Henderson, Robinson 2007), ce qui signifie qu'elle présente une succession d'œstrus pendant une période particulière de l'année (Figure 5) (Castonguay 2012). Dans l'hémisphère nord et pour la majorité des races ovines, la saison normale de reproduction a lieu de septembre à janvier et les agneaux naissent donc au printemps. Le reste de l'année correspond à une période de repos sexuel, on parle aussi d'anœstrus saisonnier (Vaillancourt, Lefebvre 2003 ; Castonguay 2012).

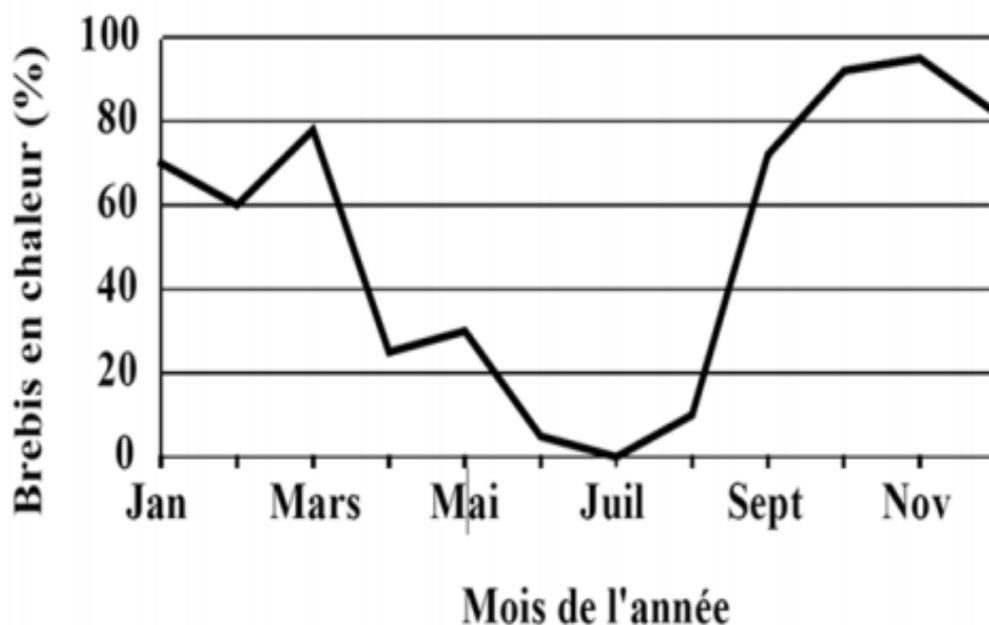


Figure 5: Schématisation de l'activité sexuelle saisonnière chez la brebis (Castonguay 2012)

Chez les ovins, comme chez la plupart des espèces saisonnées, la durée d'éclairement journalière, aussi appelée photopériode, constitue le principal stimulus extérieur responsable de la saisonnalité de la reproduction (Malpaux et al. 1989). Les variations de l'activité sexuelle résultent des changements de sécrétion des hormones gonadotropes (FSH et LH) sous l'influence de la GnRH. La photopériode est responsable de ces variations de la fréquence des pulses de GnRH selon deux mécanismes complémentaires (Malpaux et al. 1996 ; Castonguay 2012).

Le premier mécanisme est dépendant des œstrogènes. En effet, on observe une modification de la sensibilité de l'hypothalamus aux œstrogènes selon la saison. En saison sexuelle, le rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur la sécrétion de GnRH est faible alors qu'il est très intense en saison de repos sexuel (Figure 6). Selon le même principe, le bélier présente également une saisonnalité de la reproduction par modification de la sensibilité de l'axe hypothalamo hypophysaire à la testostérone.

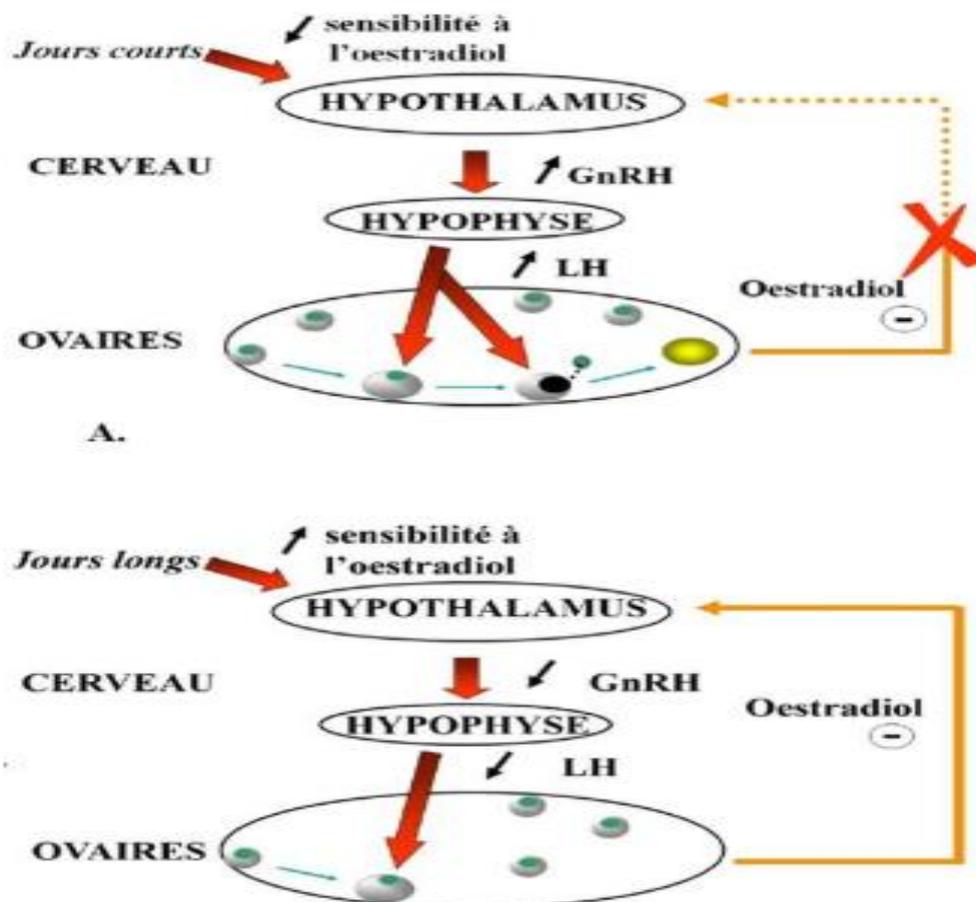


Figure 6: Interactions hormonales chez la brebis : (A.) durant la saison de reproduction et (B.) lors de l'anœstrus saisonnier

Le second mécanisme est indépendant des œstrogènes et fait intervenir une hormone appelée mélatonine (Montmeas et al. 2013). La mélatonine est une hormone protidique synthétisée principalement par la glande pinéale, ou épiphyse, uniquement pendant la nuit (Henderson, Robinson 2007). Sa durée de sécrétion et donc sa concentration dans le sang augmentent lorsque la photopériode diminue. L'œil perçoit un stimulus lumineux qui est transmis par voie nerveuse jusqu'à la glande pinéale où il est transformé en signal endocrinien par la synthèse de mélatonine (Figure 7).

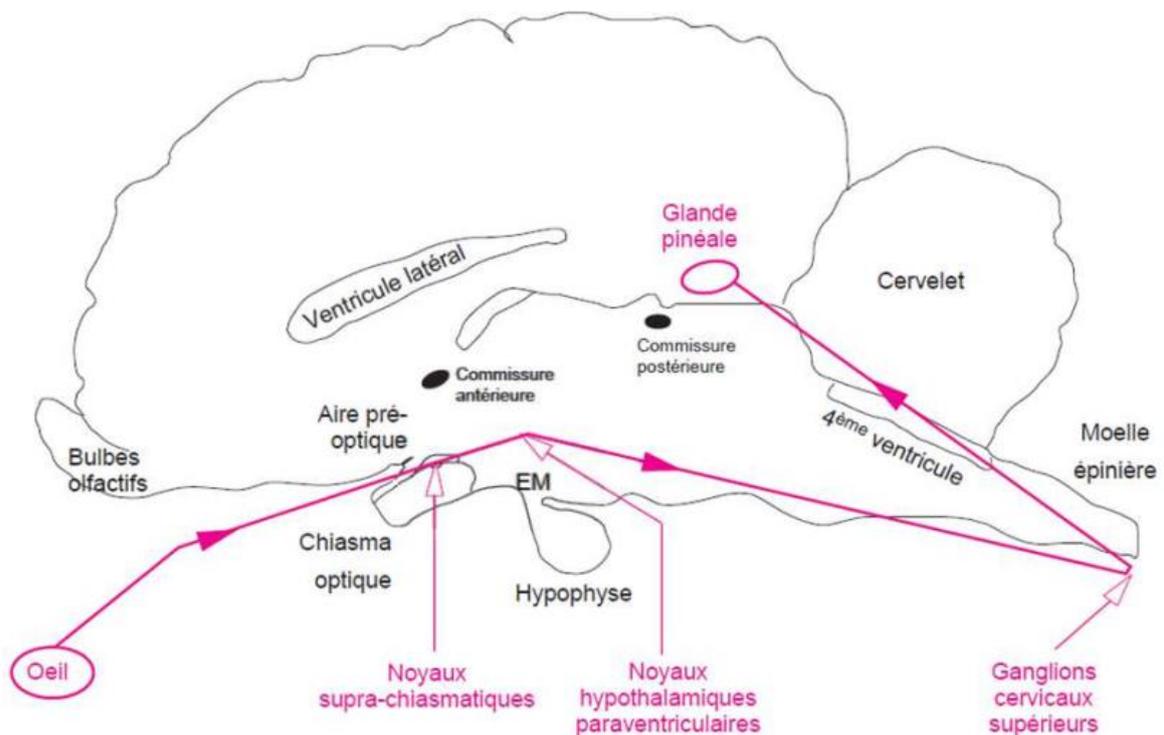


Figure 7: Coupe sagittale de cerveau de mouton : perception de la photopériode et synthèse de mélatonine (Malpaux et al. 1996)

La mélatonine stimule la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus mais son effet est indirect et les mécanismes sont mal connus. De plus, cet effet n'est pas immédiat. Il a lieu 40 à 60 jours après le changement de rythme de sécrétion de la mélatonine, autrement dit après le début du changement de la photopériode (raccourcissement des jours) (Montmeas et al. 2013).

Les variations annuelles de la photopériode sont responsables de l'alternance d'une saison sexuelle et d'une saison de repos sexuel chez la plupart des espèces. Cependant, il semble qu'un rythme endogène de reproduction existe chez chaque individu même en l'absence d'informations ou de changements photopériodiques. Le rôle de la photopériode semble donc être de synchroniser ce rythme chez tous les animaux et sur une période égale à un an (Malpaux et al. 1996).

Les jours longs inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc l'activité des gonades. A l'inverse, les jours courts stimulent l'activité sexuelle. Cependant, l'initiation de la saison sexuelle ne résulte pas seulement de la diminution de la photopériode après le solstice d'été. Il faut également une exposition préalable de la brebis à une période pendant laquelle la durée des 31 jours est croissante, le printemps (Figure 8). Les jours longs n'ont donc pas seulement un effet inhibiteur sur la fonction de reproduction. Ils ont également un rôle crucial dans la mise en place d'un processus interne qui aboutira à l'apparition de l'activité sexuelle en automne (Malpaux et al. 1989).

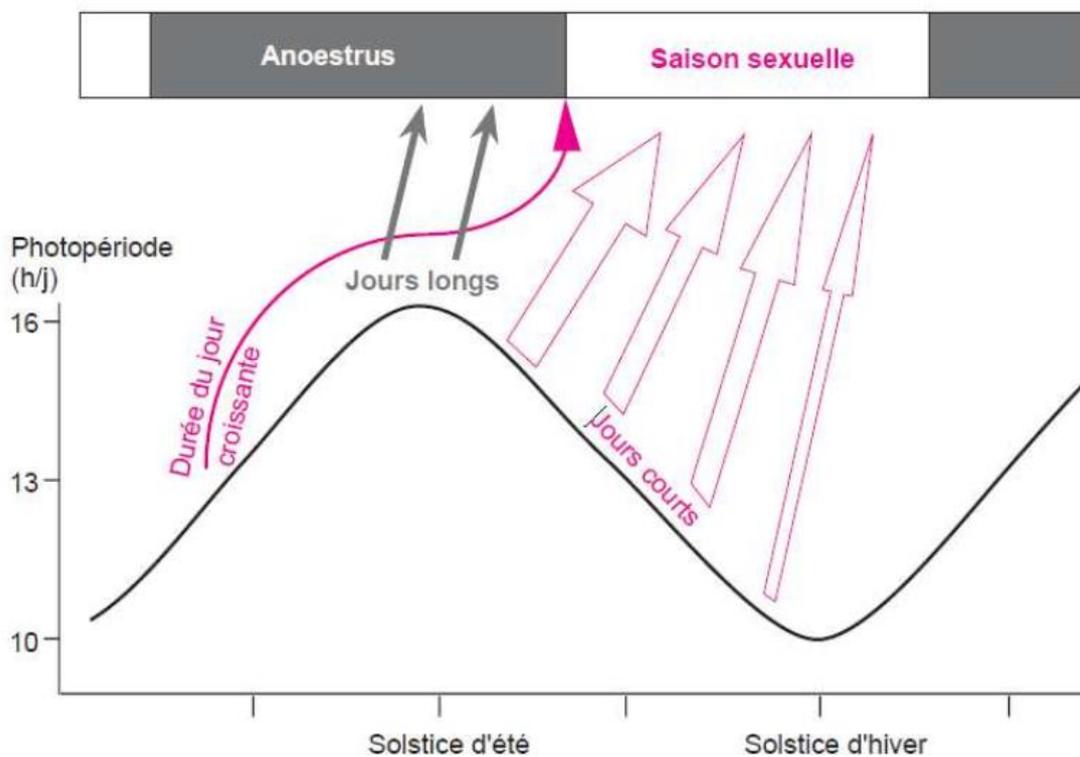


Figure 8: Modèle pour la régulation photopériodique du cycle annuel de reproduction chez la brebis (Malpaux et al. 1996)

h/j : nombre d'heures d'éclairement par jour.

Dans les régions tempérées, la période de reproduction des brebis est donc définie principalement par la photopériode mais d'autres facteurs comme l'alimentation, la température extérieure, la région (altitude et latitude), l'âge et la race de l'animal peuvent également influencer la saison et la durée de la reproduction chez les ovins (Henderson, Robinson 2007).

1.2.3. Puberté

La puberté est définie comme l'âge à partir duquel l'individu devient apte à produire des gamètes fécondants et donc à se reproduire. Pour la femelle, cela correspond à l'apparition du premier œstrus, appelé aussi chaleurs. Chez les ovins, les agnelles atteignent leur puberté en moyenne vers l'âge de 6 mois. Cependant, cet âge peut varier de 5 à 15 mois selon de nombreux facteurs comme la race, des facteurs génétiques, l'environnement, l'alimentation, la vitesse de croissance et surtout la saison de naissance. En effet, une agnelle née à la fin de l'hiver ou au printemps atteindra sa puberté lors de la saison normale de reproduction, c'est-à-dire en automne de la même année, vers l'âge de 7 ou 8 mois. Les agnelles nées plus tardivement n'atteindront généralement leur puberté que l'année suivante, vers l'âge de 12 à 15 mois (Castonguay 2012 ; Dudouet 2016).

Bilan : Chez la brebis, la **durée du cycle œstral** est en moyenne de **17 jours**. L'**ovulation** est **spontanée** et se produit vers la fin des **chaleurs** qui durent en moyenne **36 heures**. Le déroulement du cycle œstral est régulé par de nombreuses **hormones** synthétisées par le complexe hypothalamo-hypophysaire, les ovaires et l'utérus. La brebis est une espèce **polyœstrienne à « jours courts »** dont la saison normale de reproduction a lieu en automne. Cette saisonnalité de la reproduction est contrôlée par des modifications de la sécrétion de différentes hormones, elles-mêmes induites par les variations de la photopériode. Les agnelles atteignent leur **puberté** vers l'âge de **6 mois**. La succession des cycles œstraux débute alors, et se poursuit toute la vie de l'animal. Elle n'est interrompue que lors de la gestation, de la période postpartum, de l'œstrus saisonnier ou d'œstrus pathologiques.

2. Physiologie de la gestation chez la brebis

La gestation correspond à la période entre la fécondation et la mise-bas. On observe de nombreuses différences entre chaque espèce. Nous décrirons dans cette partie les caractéristiques de la gestation chez la brebis.

2.1. Fécondation

La fécondation correspond à la fusion des gamètes mâle (spermatozoïde) et femelle (ovocyte) aboutissant à la formation d'une cellule unique : l'œuf ou zygote. Cet œuf va subir très rapidement des divisions cellulaires, on parle alors d'embryon. Chez les mammifères, la fécondation a lieu dans l'ampoule de l'oviducte (Montmeas et al. 2013).

2.1.1. Mise en place de la semence mâle

La fécondation nécessite au préalable la libération de l'ovocyte et le dépôt des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles soit de manière naturelle par accouplement, soit par insémination artificielle (IA).

a. Accouplement

Lorsque la femelle est en œstrus, elle s'immobilise en présence d'un mâle et accepte le chevauchement. Lors de l'accouplement, aussi appelé lutte chez les ovins, l'éjaculation par le bélier permet le dépôt des spermatozoïdes dans le vagin contre le col de l'utérus (Montmeas et al. 2013).

b. Insémination artificielle

L'insémination artificielle (IA) consiste à récolter la semence mâle puis à la déposer dans les voies génitales femelles, sans qu'il y ait accouplement (Montmeas et al. 2013).

2.1.2. Migration des gamètes dans les voies génitales femelles

Chez les ovins, la migration des spermatozoïdes jusqu'au lieu de fécondation dure environ 9h et le maintien de leur pouvoir fécondant dans les voies génitales femelles est de 30 à 48h. Chez la brebis, l'ovulation se produit environ 32h après le début des chaleurs et l'ovocyte reste apte à

être fécondé pendant 16 à 24h après l'ovulation (Montmeas et al. 2013). La durée de survie des gamètes dans le tractus génital femelle étant relativement courte, il faut contrôler le moment de l'ovulation et du dépôt de la semence mâle pour qu'il y ait fécondation, notamment lorsqu'on utilise l'insémination artificielle.

2.2. Gestation

Chez la brebis, la durée de la gestation est en moyenne de 150 jours, c'est-à-dire environ 5 mois. Cependant, cette durée est variable selon la race, l'individu, la taille de la portée et l'âge de la mère. Chez la brebis, la durée de gestation est plus courte en cas de gémellité et chez les primipares (Castonguay 2012). Une fois que la fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde a eu lieu dans l'oviducte, l'embryon ainsi formé migre vers l'utérus.

2.2.1. Progestation

La progestation correspond à la vie libre de l'embryon avant son implantation, ou nidation, dans l'utérus. Chez les ruminants, la nidation de l'embryon est tardive. Pendant 10 à 20 jours, il reste libre dans l'utérus et peut se déplacer d'une corne à l'autre avant de s'implanter (Montmeas et al. 2013). Durant cette période de progestation, la nutrition de l'embryon est assurée par des sécrétions utérines qui proviennent du plasma maternel et dont la production est favorisée par la progestérone sécrétée par le corps jaune gestatif.

2.2.2. Nidation

La nidation, ou implantation, correspond à la fixation de l'embryon à la muqueuse utérine et précède la mise en place de la placentation. On observe une grande diversité concernant les types et les mécanismes de nidation parmi les mammifères euthériens. Cependant les principales étapes de l'implantation de l'embryon sont communes chez toutes les espèces : 1. Perte de la zone pellucide ; 2. Orientation du blastocyste ; 3. Apposition ; 4. Adhésion ; 5. Invasion de l'endomètre (Figure 9) (Montmeas et al. 2013)

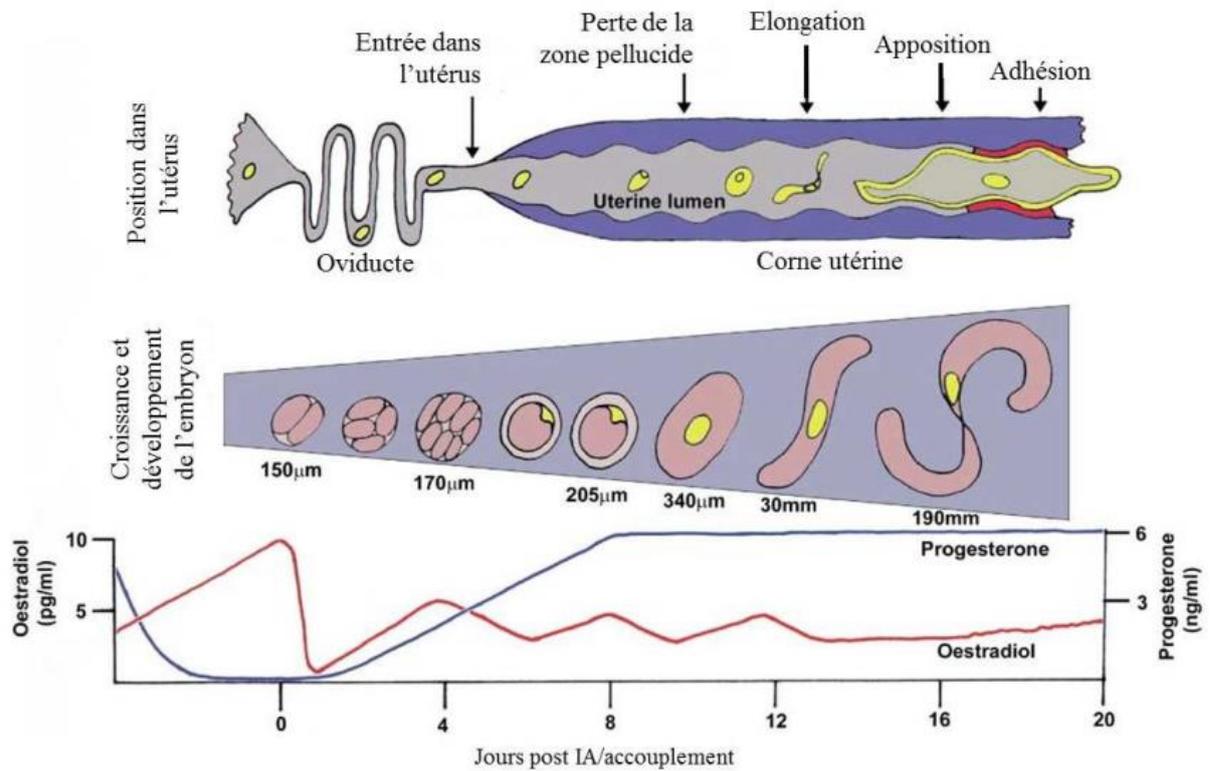


Figure 9: Evènements du début de la gestation chez la brebis (d'après Spencer, Johnson, Bazer, et al. 2004)

Chez les ovins, l'embryon entre dans l'utérus au stade morula au 4^{ème} jour de gestation et continue à se développer pour atteindre le stade blastocyste au 6^{ème} jour. L'élongation du blastocyste a ensuite lieu à partir du 11^{ème} jour, ce qui correspond également à la période critique de reconnaissance maternelle de la gestation. A partir du 13^{ème} jour, on observe une apposition entre le trophoblaste de l'embryon et la muqueuse utérine puis l'adhésion définitive a lieu. Chez les ovins, l'implantation a lieu autour du 15^{ème} jour de gestation (entre le 16^{ème} et le 22^{ème} jour) (Figure 9) (Spencer, Johnson, Bazer, et al. 2004).

Suite à la nidation, les cellules des tissus embryonnaires continuent à se multiplier et commencent à se différencier. L'embryon devient un fœtus lorsque l'ensemble des tissus de l'organisme est mis en place. Chez les ovins, ce stade fœtal est atteint vers 35 jours de gestation.

2.2.3. Mise en place des annexes embryonnaires et du placenta

Les annexes embryonnaires sont au nombre de trois : le chorion, l'amnios et l'allantoïde. Elles assurent à la fois la protection et la nutrition de l'embryon puis du fœtus tout au long de la gestation. Entre 30 et 90 jours de gestation, les enveloppes fœtales se développent et forment le placenta en s'unissant à la paroi de l'utérus (Montmeas et al. 2013).

Le placenta peut se définir comme une barrière anatomique entre les systèmes circulatoires de la mère et du fœtus. La circulation sanguine utérine et la circulation sanguine fœtale ne sont jamais en communication directe, mais elles sont suffisamment proches pour permettre aux éléments nutritifs de passer du sang maternel au sang fœtal, et aux déchets de passer dans le sens opposé (Zarrouk et al. 1998).

Il existe différents types de placentation selon les espèces. Chez les ruminants, le placenta est de type syndesmo-chorial et cotylédonnaire. L'enveloppe la plus externe de l'embryon, le chorion, présente des cotylédons sur sa face externe qui s'engrènent dans des excroissances de l'endomètre, les caroncules utérines, pour former des structures discoïdes, appelées placentomes, et permettant une véritable attache utéro-choriale. Les espaces intercotylédonnaires lisses forment le paraplacenta. L'ensemble des éléments, placentomes et paraplacenta, concourent à former le placenta (Zarrouk et al. 1998). Wooding (1992) propose le terme synepithéliochorial pour qualifier le placenta des ruminants et souligner le rôle essentiel de la fusion cellulaire dans la formation de l'interface fœto-maternelle. En effet, des cellules binucléées provenant du trophoblaste migrent jusqu'à l'interface fœto-maternelle où elles fusionnent avec les cellules utérines pour former des syncytiums. Ce processus va de pair avec la fonction sécrétoire du placenta. Les cellules binucléées sont riches en granules, lieu de synthèse et de stockage de stéroïdes, d'hormone lactogène placentaire et de protéines spécifiques ou associées à la gestation, qui sont ensuite sécrétées par exocytose.

Le placenta possède également une fonction endocrine indispensable au maintien de la gestation et à la croissance fœtale. En effet, chez toutes les espèces le placenta synthétise des œstrogènes durant la gestation. De plus, chez la brebis, à partir du 50^{ème} jour de gestation le placenta prend le relais du corps jaune gestatif pour la production de progestérone.

2.3. Régulation hormonale du maintien de la gestation

Lors de la gestation, l'activité sexuelle cyclique de la femelle est suspendue et le maintien de la gestation est permis par la production de différentes hormones (Figure 10). Les hormones stéroïdiennes ovariennes, la progestérone et les œstrogènes, sont deux des principaux facteurs maternels impliqués dans la mise en place et la régulation de la gestation. Par ailleurs, une communication entre le *conceptus* (embryon et ses annexes) et l'organisme maternel se met en place grâce à différentes molécules afin de maintenir la gestation. Cette communication précoce est indispensable à la croissance, à l'implantation et au développement de l'embryon dans l'utérus maternel. Le trophoblaste qui constitue l'enveloppe externe de l'embryon lors des premiers stades

de la gestation et qui est à l'origine du placenta joue un rôle essentiel dans cette communication entre l'embryon et l'organisme maternel (Ayad et al. 2006).

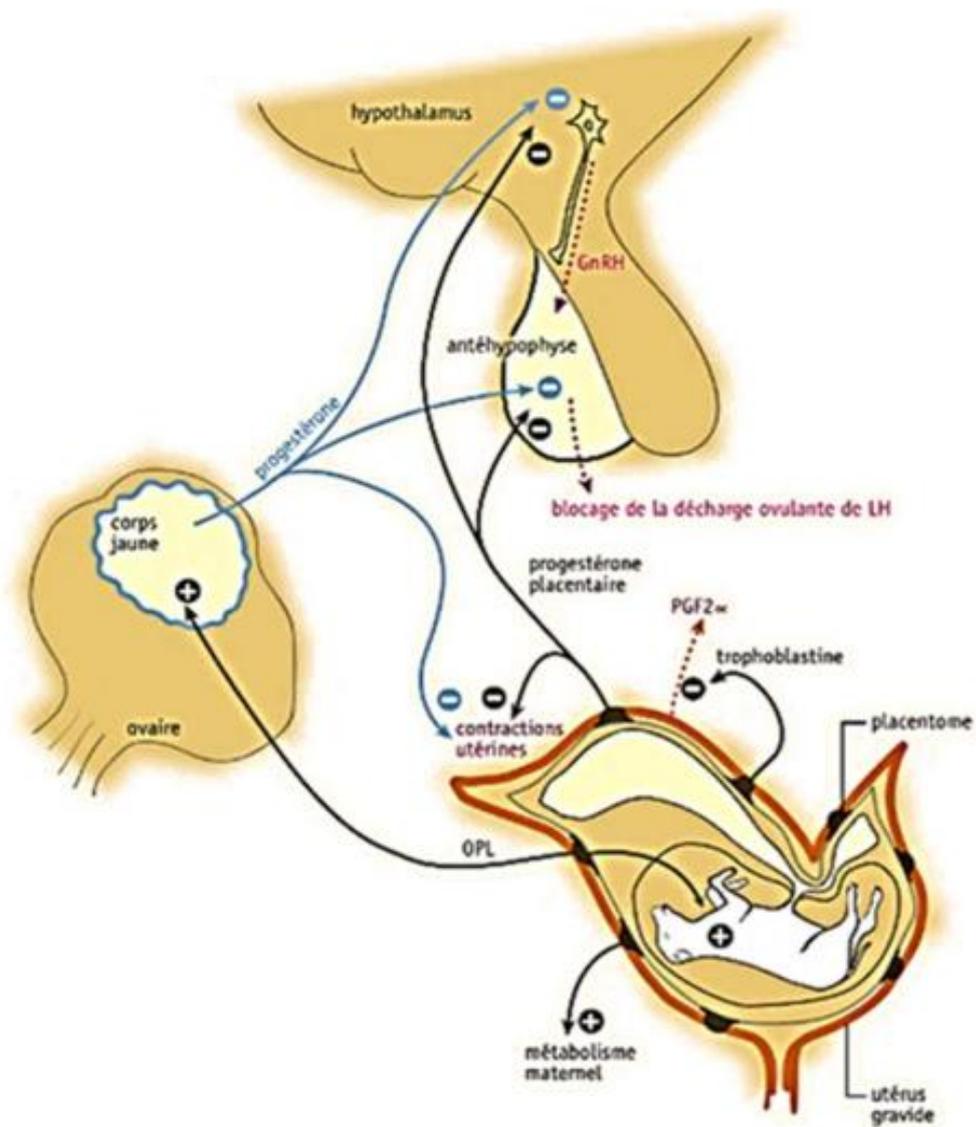


Figure 10: Régulation hormonale du maintien de la gestation chez la brebis (Montmeas et al. 2013)

2.3.1. Rôles des hormones stéroïdiennes

Chez la brebis, contrairement à la vache et la chèvre, la présence d'un corps jaune est indispensable uniquement au début de la gestation. Ensuite, vers le 50^{ème} jour, l'unité fœtoplacentaire prend le relais et assure la synthèse de la progestérone et des œstrogènes nécessaires au maintien de la gestation. La présence de progestérone est absolument nécessaire au maintien des fonctions de l'endomètre qui permettent le développement embryonnaire précoce, l'implantation, la placentation, le développement du fœtus et du placenta (Spencer, Ott, Bazer 1996). Chez la brebis, au début de la gestation, la progestérone est sécrétée par le corps jaune dont le maintien résulte d'un mécanisme complexe et partiellement élucidé aboutissant au blocage de la synthèse de PGF2 α par l'utérus. Dans la plupart des situations physiologiques, y compris lors de la gestation, le maintien ou la régression du corps jaune et donc de son activité sécrétoire résulte des changements d'équilibre entre les facteurs lutéotrophiques et lutéolytiques (Denamur 1974).

Les mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes dans la régulation de la gestation sont complexes et ne sont pas encore totalement connus. Cependant, des études ont observé que ces hormones régulent l'expression des gènes codant pour leurs propres récepteurs et les récepteurs de l'ocytocine au niveau de l'endomètre (Spencer, Bazer 1996 ; Spencer, Johnson, Burghardt, et al. 2004).

2.3.2. Signaux embryonnaires et reconnaissance maternelle

La reconnaissance maternelle correspond à une période critique au début de la gestation pendant laquelle la présence de l'embryon doit être identifiée par l'organisme maternel afin d'empêcher la lutéolyse et de permettre le maintien de la gestation (Short 1969 ; Farin et al. 1990). Chez la brebis, cette période correspond aux 12^{ème} et 13^{ème} jours et la présence du *conceptus* doit être reconnue par la mère avant J13 pour empêcher la lutéolyse. On observe une certaine diversité dans les mécanismes de reconnaissance maternelle et dans la nature des signaux embryonnaires émis chez les différentes espèces de mammifères.

a. Early Pregnancy Factor

De nature glycoprotéique, l'*Early Pregnancy Factor* (EPF) est le facteur le plus précoce de la gestation. Il est synthétisé par l'ovaire et l'oviducte et est présent dans le sang maternel quelques heures après la fécondation chez la brebis (Clarke et al. 1980), comme chez la plupart

des espèces de mammifères. L'EPF est indispensable au maintien de la gestation. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Il se pourrait que ce facteur contribue à diminuer l'immunocompétence des lymphocytes en début de gestation et ainsi à faciliter la tolérance immunologique de l'embryon par l'organisme maternel (Morton 1984). L'EPF interviendrait également en tant que facteur de croissance (Morton et al. 1992). Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée par d'autres équipes (Ayad et al. 2006). Bien que l'EPF ne soit pas spécifique de la gestation, l'utilisation de son dosage comme test de diagnostic de gestation pourrait être très intéressante du fait de sa synthèse précoce. En effet, des tests basés sur le dosage de l'EPF ont été mis au point par différentes équipes chez la vache (Ghaffari Laleh et al. 2008 ; Cordoba, Sartori, Fricke 2001), mais à ce jour, ils ne sont pas suffisamment fiables pour être utilisés sur le terrain.

b. Interféron tau

Au début de la gestation, l'un des principaux événements est l'absence de lyse du corps jaune cyclique qui devient un corps jaune gestatif. Le corps jaune dégénère à la fin d'un cycle œstral normal en réponse à la sécrétion de PGF2 α par l'endomètre, qui est elle-même stimulée par une autre hormone, l'ocytocine. Chez la brebis gravide, on observe une diminution, voire une inhibition complète de la synthèse de PGF2 α par l'utérus ce qui suggère l'existence d'un signal embryonnaire précoce impliqué dans la reconnaissance maternelle et le maintien de la gestation (Roberts et al. 1999). La présence de ce facteur anti-lutéolytique produit par l'embryon et/ou ses annexes a été observée chez les ovins dès 1966 par Moor et Rowson. Plus tard, d'autres études (Martal et al. 1979 ; Godkin et al. 1982 ; Farin et al. 1990) ont permis de détecter et de purifier une protéine synthétisée sur une courte période en début de gestation et possédant un effet anti-lutéolytique.

Sa production commence au 10 ou 11^{ème} jour de gestation et décroît rapidement à partir du 21^{ème} jour, ce qui correspond à la période d'élongation de l'embryon (Hansen et al. 1985). Cette protéine, initialement nommée trophoblastine puis *ovine trophoblast protein-1* (oTP-1), est constituée d'une séquence en acides aminés présentant une grande analogie avec les interférons (Imakawa et al. 1987 ; Charpigny et al. 1988). Par ailleurs, elle possède les mêmes propriétés antivirales, antiprolifératives et immunosuppressives que les interférons et se lie à leurs récepteurs (Roberts 1989 ; Roberts et al. 1992). C'est pourquoi cette protéine est maintenant nommée interféron tau (IFN- τ). Chez les ovins, comme chez les bovins, l'IFN- τ est synthétisé par les cellules mononucléées du trophoblaste (Wooding et al. 1991 ; Morgan et al. 1993) et sécrété dans la lumière utérine (Roberts et al. 1992). L'IFN- τ induit localement une diminution du nombre de

récepteurs utérins aux œstrogènes et à l'ocytocine, inhibe la synthèse de PGF2 α par l'endomètre et diminue également la sensibilité du corps jaune à l'action lutéolytique de cette hormone (Lamming et al. 1995 ; Spencer, Bazer 1996 ; Oliveira et al. 2008 ; Antoniazzi et al. 2013). Malgré l'importance de l'IFN- τ dans l'établissement de la gestation chez les ruminants et sa synthèse précoce, son dosage ne présente pas d'intérêt en tant que test diagnostique de gestation car, à ce jour, aucune méthode n'est suffisamment sensible pour le détecter dans la circulation sanguine maternelle (Ayad et al. 2006 ; Romero et al. 2015).

2.3.3. Autres facteurs sécrétés par le *conceptus* durant la gestation

a. Hormone placentaire lactogène

Le placenta produit une hormone lactogène placentaire (PL), connue également sous le nom hormone chorionique somato-mammotrope (CS) (Ayad et al. 2006). Cette hormone a été purifiée et caractérisée chez la brebis par plusieurs équipes de recherche (Martal, Djiane 1975 ; Chan et al. 1976 ; Warren et al. 1990). Elle est synthétisée par les cellules mono- et binucléées de l'épithélium unistratifié des villosités placentaires dès le 16-17^{ème} jour de gestation chez la brebis (Martal et al. 1977). Elle est ensuite déversée dans les circulations sanguines maternelle et fœtale. Cependant, elle n'est détectable dans le sang maternel qu'à partir des 40-50^{ème} jours de gestation (Zarrouk et al. 1998). L'oPL présente une grande homologie structurelle et fonctionnelle avec l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (PRL) et également avec l'hormone placentaire lactogène humaine (hPL) (Handwerger et al. 1974). En effet, l'oPL possède des propriétés biologiques similaires à celles de l'hPL. Elle est capable de se lier aux récepteurs de la prolactine au niveau du tissu mammaire et de stimuler la lactation. Elle peut aussi se lier aux récepteurs de l'hormone de croissance présents dans le foie. L'oPL est donc impliquée à la fois dans le développement embryonnaire/fœtal, et dans l'activité des glandes mammaires.

b. Protéines associées à la gestation

Synthétisées par les cellules binucléées du trophoblaste précocement lors de la gestation, les protéines associées à la gestation (PAGs) présentent un grand intérêt pour le diagnostic de gestation et l'étude de la mortalité embryonnaire. Elles seront décrites précisément dans la quatrième partie de cette synthèse bibliographique.

2.4. Interruptions de la gestation

L'infécondité et la mortalité embryonnaire ou fœtale sont les deux causes d'échec de gestation suite à un accouplement ou à une IA. De plus, la mortalité embryonnaire est une des principales causes de pertes économiques en élevage de ruminants aussi bien en production laitière que bouchère.

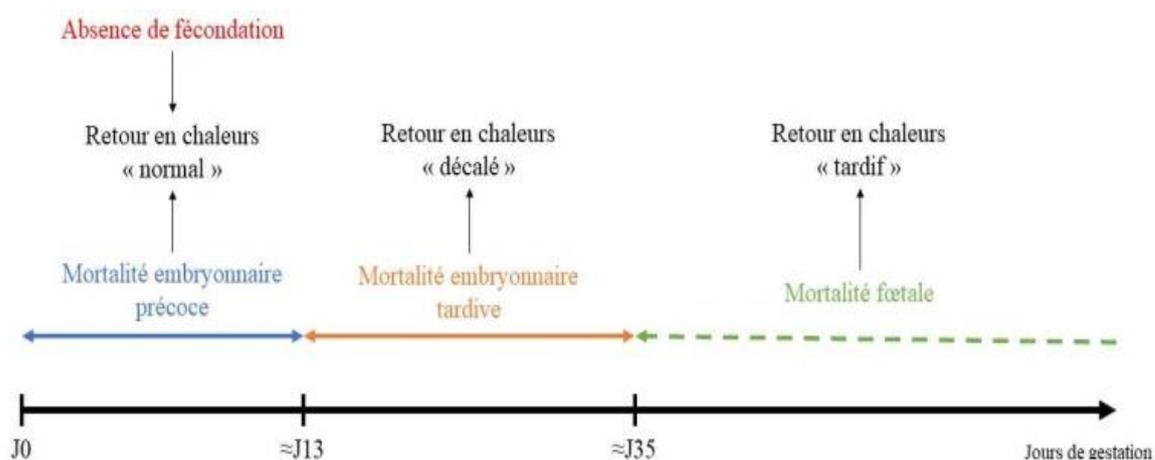


Figure 11: Schéma récapitulatif des différents types d'interruptions de la gestation chez la brebis.

La mortalité embryonnaire est définie comme la perte de l'embryon entre la fécondation et la fin de l'organogenèse, c'est-à-dire vers le 35^{ème} jour de gestation. On distingue d'une part la mortalité embryonnaire précoce, qui a lieu avant la reconnaissance maternelle de la gestation c'est-à-dire vers le 13^{ème} jour de gestation et qui n'entraîne aucun décalage des prochaines chaleurs, et d'autre part la mortalité embryonnaire tardive qui a lieu après la reconnaissance maternelle et qui entraîne un retour en chaleurs décalé (Figure 11). Toutefois, la mortalité embryonnaire tardive n'est pas la seule cause entraînant un décalage des chaleurs. Par ailleurs comme la mortalité embryonnaire précoce n'entraîne aucun décalage dans l'apparition des chaleurs suivantes elle n'est pas différenciable cliniquement d'une absence de fécondation (Edey 1967). Le diagnostic de mortalité embryonnaire, qu'elle soit précoce ou tardive, est établi uniquement si un diagnostic précoce de gestation positif est suivi d'un diagnostic de gestation tardif négatif.

Enfin, on parle de mortalité fœtale lorsque l'interruption de la gestation a lieu après le 35^{ème} jour de gestation (Figure 11). Le taux de mortalité fœtale est plus faible que le taux de mortalité embryonnaire précoce ou tardive et la cause de la mort du fœtus reste généralement

indéterminée (Santos et al. 2004). Aucune étude récente ne permet de déterminer la fréquence des causes d'interruption de la gestation chez les ovins. Cependant, on suppose que ces taux sont assez proches de ceux rapportés chez les bovins (Tableau I). De plus ces valeurs sont très variables d'un élevage à l'autre (santé du troupeau, climat, alimentation...).

Tableau 1: Fréquence des causes d'interruption de la gestation chez les bovins (d'après Picard-Hagen et al. 2003)

Cause d'interruption de la gestation	Fréquence en % des femelles inséminées ou saillies
Non fécondation	20 à 40%
Mortalité embryonnaire précoce	
Mortalité embryonnaire tardive	6 à 15%
Mortalité fœtale	2,5 à 5%

Chez les bovins et les ovins, le taux de non fécondation et/ou de mortalité embryonnaire précoce est relativement élevé (Tableau II). Le taux de fécondation atteint 90 à 95% chez les brebis en saillie naturelle et durant la saison normale de reproduction dans des conditions environnementales favorables (Diskin, Morris 2008). Il est plus faible lors de l'utilisation de l'IA (entre 60 et 70%) (Fatet et al. 2008).

Les interruptions de gestation ont lieu principalement durant les trois premières semaines de gestation. Durant cette période, qui correspond à la vie libre de l'embryon dans l'utérus, celui-ci est particulièrement fragile. Il est donc conseillé d'éviter de manipuler les brebis gravides ou de changer brusquement leurs conditions d'élevage pendant les 20 premiers jours de gestation (Castonguay 2012). Il existe de nombreux facteurs de risque de mortalité embryonnaire que l'on peut classer en trois catégories selon qu'ils affectent l'embryon, la mère ou bien la relation entre les deux (Wilmot et al. 1986). Tout d'abord, les anomalies de l'embryon, génétiques ou chromosomiques, peuvent être à l'origine de la perte de l'embryon. Ensuite, les facteurs influençant l'environnement maternel (concentration en progestérone, stress, alimentation, état

corporel, infection, parasitisme, traumatisme, température extérieure...etc.) peuvent causer la mort de l'embryon. Et enfin, les anomalies dans la relation embryo-maternelle notamment un défaut de synchronisation entre le développement de l'utérus maternel et celui de l'embryon sont susceptibles d'interrompre la gestation.

2.5. Mise-bas eutocique

La mise-bas, ou parturition, marque la fin de la gestation et correspond à l'ensemble des phénomènes aboutissant à l'expulsion du ou des fœtus et de leurs annexes. Elle comporte trois phases. Tout d'abord, on observe une phase préparatoire pendant laquelle la brebis manifeste des prodromes tels que de l'agitation, un isolement, un gonflement de la vulve, etc. Puis a lieu une phase de dilatation du col de l'utérus associée à l'avancée des poches des eaux qui finissent par se rompre. Enfin, une phase d'expulsion du ou des fœtus se déroule sous l'effet des contractions utérines et abdominales facilitée par le pouvoir lubrifiant du liquide amniotique. Le cordon ombilical se rompt lors de l'expulsion de l'agneau. Chez la brebis, lors de la majorité des mises-bas normales, le fœtus est en présentation antérieure et en position dorso-sacrée. Son expulsion dure en moyenne entre 10 et 20 minutes. L'expulsion des annexes fœtales, aussi appelée délivrance, a lieu en moyenne une à trois heures après la naissance du dernier agneau (Montmeas et al. 2013).

L'initiation de la parturition dépend de l'activité de l'axe hypothalamus hypophyse corticosurrénales du fœtus. En effet, lorsque le fœtus atteint un certain stade de maturité, il sécrète du cortisol. Le cortisol entraîne une diminution des taux plasmatiques de progestérone et une augmentation des taux d'œstradiol ce qui a pour conséquence l'augmentation de la sécrétion de PGF2 α par l'utérus. La cascade d'événements endocriniens déclenchée par l'action du cortisol fœtal modifie l'équilibre hormonal de la gestation et aboutit à l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions utérines qui va permettre l'expulsion du fœtus. Enfin, l'engagement du fœtus dans le canal pelvien, déclenche le réflexe de Ferguson qui aboutit à une décharge d'ocytocine par la post-hypophyse. L'ocytocine n'intervient qu'au cours du stade ultime d'expulsion du fœtus, c'est l'hormone finale de la parturition ou hormone de l'expulsion. Le cortisol est donc l'hormone clé du déclenchement de la parturition. Ceci a des applications thérapeutiques puisque les corticoïdes peuvent être utilisés pour déclencher la mise-bas ou provoquer un avortement chez la brebis comme chez la vache (Castonguay 2012).

Bilan : La **gestation** correspond à la période entre la **fécondation** et la **parturition** durant laquelle l'embryon puis le fœtus se développent au sein de l'utérus maternel. Elle débute par une phase de **progestation** où l'embryon est libre à l'intérieur de l'utérus. Puis, lors de la **nidation**, l'embryon se fixe à la paroi utérine et les enveloppes embryonnaires se développent ce qui aboutit à la mise en place du placenta. Le maintien de la gestation est permis par une **régulation hormonale complexe** nécessitant une communication précoce entre l'embryon et l'organisme maternel. Au terme de **5 mois** de gestation la brebis donne naissance à un ou plusieurs agneaux. Cependant, de nombreux facteurs peuvent causer une interruption prématurée de la gestation. Selon le stade auquel survient l'interruption de la gestation, on parle de **mortalité embryonnaire précoce ou tardive** ou de **mortalité fœtale**. La mortalité embryonnaire précoce est la plus importante et survient chez 20 à 40% des brebis saillies ou inséminées.

Partie II

*Les facteurs de risques de l'avortement chez les
ovins*

Les facteurs de risques de l'avortement chez les ovins

1. Définition de l'avortement

Expulsion (ou rétention) d'un produit de la conception après l'organogénèse et avant le moment où il est capable de mener une extra – utérine indépendante de sa mère. L'avortement peut être précoce, non visible pour l'éleveur, et dans ce cas on parle d'infertilité ou de mortalité embryonnaire. Le plus souvent un avortement aura une origine infectieuse, mais il ne faut pas négliger le risque parasitaire, les maladies métaboliques, les erreurs d'élevage ou toutes les maladies chroniques conduisant à une perte des agneaux.

Par expérience, le vétérinaire peut diagnostiquer 25 à 50% des avortements sur la base des commémoratifs et des lésions observées. Ainsi, on peut distinguer les avortements dus à une atteinte placentaire (chlamydia, toxoplasma, salmonella abortus ovis...), des avortements liés à une septicémie (salmonella Dublin, salmonella typhimurium, fièvre à tique...). Le laboratoire permettra d'augmenter les chances de ce diagnostic au-delà de 60%. Dès la constatation d'un avortement, le praticien conseillera néanmoins une antibiothérapie à large spectre (tétracycline) sans attendre les résultats du laboratoire.

Enfin, lors d'avortement chez la brebis (ou de risque de portage), le risque d'une contamination humaine est loin d'être négligeable, en particulier pour la femme enceinte lors de chlamydie ou de toxoplasmose. La campylobactériose, les salmonelloses, la listériose et La fièvre Q sont également transmissibles à l'homme. Tout agnelage doit s'accompagner d'un respect stricte des règles d'hygiène aussi bien pour l'éleveur que pour les enfants (risque d'infection en particulier lors de diarrhée chez les agneaux nouveau-nés). (Jeanne Brugèrepicoux).

2. Historique et importance (GDS Creuse, Janvier 2004)

Les avortements sont des pathologies anciennes et persistantes en élevage ovin. Que ce soit en production lait ou viande, tous les élevages connaissent des avortements et, malgré l'absence de statistiques fiables, il est admis que 2 % des brebis avortent chaque année. Certains élevages sont plus touchés que d'autres (le taux d'alerte se situe à 4%) mais les avortements posent un problème majeur à 30 % des élevages. Pour ces derniers les pertes économiques y sont toujours préjudiciables, voire considérables.

La diffusion et la pérennisation des maladies abortives dans tous les grands bassins de production ovine sont favorisés par la forte densité animale (contamination de voisinage) et par le manque de précautions et/ou les difficultés rencontrées pour sécuriser les échanges qui s'y pratiquent (achat d'animaux contaminés).

L'importance des avortements tient donc en premier lieu aux lourdes pertes directes et indirectes qu'ils provoquent. Pour donner un chiffre concret, nous citerons celui que nous avons constaté en Limousin (production de viande) dans les élevages que nous avons suivis dans le cadre du programme régional de prévention sanitaire depuis 4 ans. Elles s'élèvent en moyenne à 3792 € pour 400 brebis, soit pratiquement 10 € par brebis.

L'importance des avortements tient aussi au fait que certains sont transmissibles à l'homme et présentent donc un risque en termes de santé publique. Dans ce cadre nous pouvons citer l'épidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix en 2000 et les 5000 cas de toxoplasmose recensés tous les ans chez les femmes enceintes.

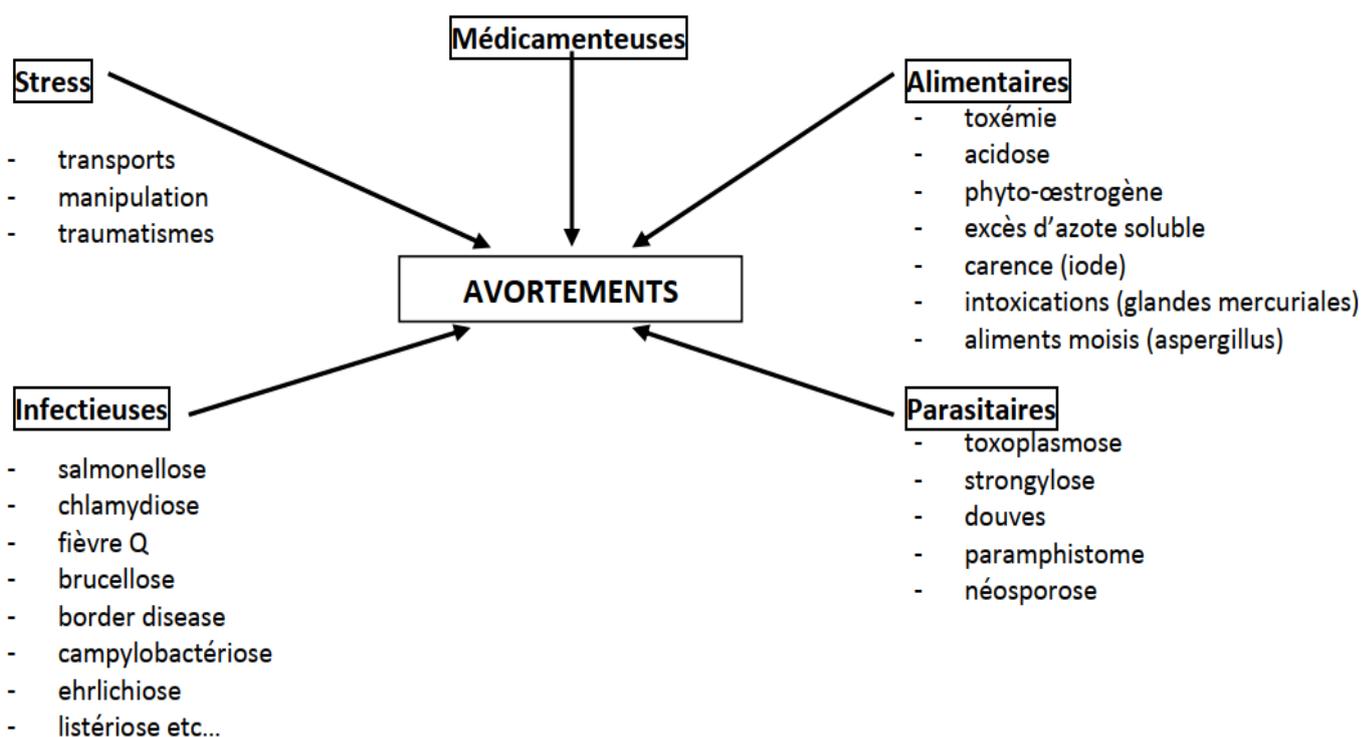


Figure 12: Les principaux facteurs des avortements (GDS Creuse 2004).

Parmi toutes ces causes, celles d'origine infectieuse (*bactérienne ou virale*) voire *parasitaire* (toxoplasmose) sont les plus redoutables parce que :

- ❖ Contagieuses et douées d'un grand pouvoir d'expansion intra et inter élevage.
- ❖ Le plus souvent difficiles à combattre (échecs thérapeutiques).
- ❖ Persistantes par le biais d'animaux porteurs asymptomatiques et excréteurs.
- ❖ Parfois transmissibles à l'homme comme la brucellose, la chlamydie, la fièvre Q, la listériose, la campylobactériose (certaines sont surtout dangereuses pour la femme enceinte et les personnes présentant un déficit immunitaire).

Les principaux facteurs des avortements

1. Les facteurs biologiques :

Les ovins sont très sensibles aux avortements biologiques par suite de leur placentation, imperméable aux anticorps et de la fréquence des infections à localisation placentaire élective. Le fœtus, vierge d'anticorps (malgré une certaine aptitude à la synthèse d'immunoglobulines) est sensible à des germes peu ou pas pathogènes pour la mère. L'utérus et plus encore le placenta, à sa période de croissance maximale (3^{ème} tiers de la gestation) représentent des points d'appel électifs pour l'infection : l'avortement infectieux surviendra donc souvent à cette période avancée de la gestation, et se traduira par une placentite pyohémorragique. Les avortements biologiques peuvent être dus à des bactéries, à des virus, à des parasites, ou à des champignons.

L'épidémiologie a longtemps servi de base à la classification de ces avortements biologiques : épizootiques, enzootiques, ou sporadiques.

En fait, l'épidémiologie résulte non seulement du pouvoir pathogène spécifique, mais aussi, et pour beaucoup, de facteurs associés : nutrition, parasitisme, hygiène, température, humidité. On s'explique alors que la fréquence des infections latentes soit très supérieure à celle des expressions cliniques et en particulier, des avortements. La tradition abortive d'une même infection pourra être très variable selon les régions, les exploitations, les années. En corollaire, les mesures de prophylaxie sanitaire non spécifique (nutrition équilibrée, déparasitage, hygiène) pourront se révéler très efficaces. Cette influence des facteurs associés est particulièrement chez les petits ruminants, dans la salmonellose, la chlamydie, la fièvre Q, etc... (M. Fontaine-1992).

La brucellose

1. Origine

L'avortement brucellique chez la brebis est surtout cause par *Brucella melitensis* (atteignant aussi la chèvre) et parfois par *Brucella abortus* (responsable de l'avortement chez les bovins). Le mouton est atteint par *Brucella ovis* agent de l'épididymite du pilier pouvant également provoquer un avortement.

La matière virulentes (fœtus, membranes fœtales, lait, sécrétions vaginales...), par la contamination de l'environnement, assurent la propagation de l'infection due à *B. abortus ovis* (transmission par voie digestive). (Jeanne Brugère-Picoux).

2. comment se fait la contagion ?

La brucellose se transmet par contact direct entre un animal infecté et un animal sain. Elle peut être transmise à l'homme par contact direct avec des animaux malades, des carcasses d'animaux, les produits des avortements, les placentas, les sécrétions vaginales animales ou par contact accidentel avec des prélèvements dans laboratoires. Ce germe peut pénétrer dans l'organisme par ingestion d'aliments contaminés (lait et produits laitiers non pasteurisés,...). Les mains contaminés par des produits souillés peuvent également entraîner une contamination par voie digestive ; mais aussi par inhalation (de poussière de litière, d'aérosol contaminé dans les laboratoires ou les abattoirs).

Plus rarement, l'homme peut se contaminer par voie conjonctivale. La maladie se manifeste par une fièvre continue ou irrégulière et bien d'autres symptômes. (www.gds38.com).

3. Symptômes

L'avortement peut apparaître rapidement après la contamination, à tous les stades de la gestation, sous une forme enzootique (jusqu'à 90% des brebis gestantes). Les brebis atteintes pourront rester porteuses du germe.

4. Diagnostic

A l'examen microscopique, on observe un œdème de l'utérus, une rétention placentaire partielle, un placenta œdémateux avec des zones de nécrose. L'avorton présent le plus souvent un œdème généralisé.

Le laboratoire peut confirmer la brucellose : examen bactériologique ou mise en évidence de l'antigène (sang, lait, placenta, fœtus...), sérologie (ELISA, fixation du complément, test d'agglutination...), diagnostic allergique...

5. Prévention, Règlementation

La brucellose due à *B. melitensis* ou *B. abortus* est une maladie réputée légalement contagieuse (MRLC). Selon les directives ministérielles (arrête des 20 aout 1987) visant à éradiquer la brucellose, la vaccination des agnelles âgées 2 à 9 mois (de préférence avant l'âge de 6 mois) est possible avec une souche vivante de *B. melitensis* pour limiter la propagation de la brucellose dans certaines régions très infectées.

La fièvre Q

1. Etiologie

Coxiella burnetii est une bactérie Gram –, intracellulaire obligatoire et aérobie. Par le passé, elle était classée dans la famille des *Rickettsiaceae* puis les analyses biomoléculaires ont permis de mettre en évidence qu'il s'agissait de deux familles distinctes. Actuellement, *Coxiella* appartient à l'embranchement des Protéobactéries et sa famille est considérée comme proche de celles de *Legionella*, *Francisella* et *Rickettsiella* (Marhuenda, 2006).

2. Epidémiologie descriptive et analytique

La fièvre Q est une maladie enzootique à l'heure actuelle en France. L'incidence française de la maladie a augmenté depuis 2007. Ceci a permis de mettre en évidence une forte contagiosité de *Coxiella burnetii*. Ces dix dernières années, la France a connu quatre épisodes majeurs de cas groupés humains de fièvre Q confirmant le rôle prépondérant de la transmission par aérosols des bactéries dans leur dissémination. Les conditions météorologiques telles que le vent ont un rôle majeur de vecteur (De Cremoux et al. 2012).

Cependant, l'épidémie la plus marquante est celle qui a eu lieu aux Pays Bas de 2007 à 2010. En effet, en 2005, deux chèvres laitières ont déclaré la maladie dans le sud du pays et dans cette même région, ceux sont plus de 4 000 cas humains qui ont été dénombrés de 2007 à 2010. Les cas humains étaient concentrés dans un périmètre de cinq kilomètres autour d'élevages de chèvres laitières elles aussi touchées par la fièvre Q. Dans ces zones, 15 % de la population étaient infectés et parmi les malades, 20 % ont dû être hospitalisés (Van der Hoek et al., 2012 a ; Dijkstra et al., 2012).

Les sujets les plus touchés par la maladie étaient les hommes, les fumeurs et les personnes de 40 à 60 ans. Lors de la survenue de la maladie, les symptômes les plus souvent rencontrés étaient un état grippal, une fièvre (dans 92 % des cas), une pneumonie (dans 62 % des cas), une hépatite (dans moins de 1 % des cas) (Van der Hoek et al., 2012 b ; Dijkstra et al., 2012).

Des moyens de lutte drastiques ont alors été mis en place et ont conduit à une baisse de l'incidence des cas de fièvre Q aiguë mais une augmentation de la séroprévalence dans la population (passage de 2,4 % de 2006 à 2007 à 9 % chez les femmes enceintes et 12,2 % chez les donneurs de sang de 2007 à 2009). Cette progression de la séroprévalence dans la population est

allée de pair avec une recrudescence du nombre de porteurs chroniques (Van der Hoek et al., 2012 b ; Dijkstra et al., 2012).

3. Physiopathologie de l'infection par *Coxiella burnetii*

3.1. Pathogénie chez l'animal

D'après Van den Brom *et al.* (2012), lors d'une inoculation intra-nasale (seule étude au cours de laquelle les animaux ont été infectés par cette voie et non par injection sous cutanée) de petits ruminants gravides, par des inoculums de 10^4 à 10^6 *Coxiella burnetii*, on note que les cellules trophoblastiques de l'allantochorion sont les premières touchées. Il s'agit donc de la première cible de l'agent pathogène et cette infection est détectable par Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) et Immunohistochimie (IHC) deux à quatre semaines après l'inoculation. Il semblerait par ailleurs que ce soit le seul lieu de réplication de la bactérie.

Au niveau lésionnel, on observe donc des œdèmes de l'allantochorion avec une vacuolisation de trophoblastes. Ces vacuoles hébergent les bactéries. Il est à noter que seuls les trophoblastes inter-cotylédonaires sont touchés avec des signes d'inflammation purulente à nécropurulente (Navarro *et al.*, 2009) et parfois des calcifications ponctuelles. Par la suite (40 à 60 jours post infection), la base des villosités cotylédonaires est touchée à son tour et cette colonisation des cotylédons s'oriente de la périphérie vers le centre jusqu'à ce que la plupart des trophoblastes soient touchés (environ 60 jours après l'inoculation). Cependant, aucun antigène de *Coxiella burnetii* n'est jamais retrouvé dans les trophoblastes qui recouvrent les villosités cotylédonaires ce qui signifie que la colonisation bactérienne ne semble pas perturber les transferts de nutriments et de gaz entre la mère et le fœtus. Cela signifie que l'infection par la fièvre Q n'est pas forcément létale pour le fœtus puisque les échanges sont préservés. Au moment de la parturition, l'allantochorion apparaît alors épaissi et recouvert d'un exsudat brun/jaune.

Par ailleurs, dès 40 jours après l'inoculation, le nombre de tissus infectés et leurs concentrations en *Coxiella burnetii* augmentent. On observe donc beaucoup de bactéries dans l'allantochorion, les placentomes mais aussi dans les liquides allantoïdes et amniotiques, la rate, le foie, les reins, les poumons et le cœur du fœtus.

Chez les mères, on a pu détecter de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la bactérie dans les voies respiratoires supérieures, la rate et le thymus 14 jours après l'infection puis dans l'utérus et le placenta quatre semaines post-inoculation et enfin dans les hauts et bas appareils respiratoires,

le système hématopoïétique, le foie, le cœur et les tractus urinaire et digestif de 40 à 70 jours post infection. On retrouve en particulier des bactéries dans les débris d'allantochorion (dû à la nécrose), les macrophages et les cellules polynucléaires. Suite à la parturition, la concentration en agent pathogène décroît progressivement dans tous les tissus infectés à l'exception des sécrétions nasales, des amygdales, les sécrétions du haut appareil respiratoire, l'utérus, les caroncules, la vessie et l'intestin mais ceci n'est pas visible chez toutes les mères.

Enfin, on ne peut pas exclure qu'une femelle non gravide héberge la bactérie et que le développement de l'infection ainsi que sa détection soient possibles lors de la mise en place de la gestation. Ce phénomène repose sur le fait que les trophoblastes deviennent sensibles et permettent la multiplication de l'agent pathogène chez l'animal gravide. Ainsi, une étude menée par Alsaleh *et al.* (2011) consistait à flusher l'oviducte, l'utérus et les ovaires de brebis infectées et une analyse PCR a été réalisée sur les échantillons prélevés à l'issue du flushing. Ces analyses ont alors permis de mettre en évidence une infection de l'appareil reproducteur des mères et expliquent le fort risque de contamination du fœtus lors d'une gestation. De plus, on remarque que malgré l'infection par *Coxiella burnetii*, toutes les mères n'avortent pas et ne donnent pas forcément naissance à des produits morts. Les facteurs intervenant dans la survie ou la mort du fœtus sont encore à déterminer.

Cependant, l'avortement est le signe clinique le plus connu pour la fièvre Q même si les signes peuvent être variés et différent entre les hommes et les animaux. Chez les animaux, *Coxiella burnetii* est responsable d'avortements intervenant surtout en fin de gestation, de rétention placentaire, d'endométrite, d'infertilité et de la naissance de produits chétifs lors de la mise bas. Il semblerait par ailleurs que les avortements soient plus massifs chez les chèvres. En effet, ils peuvent toucher plus de 90 % des femelles d'un troupeau atteint de fièvre Q (Arricau Bouvery *et al.* 2003 ; Courcoul *et al.* 2011).

3.2. Pathogénie chez l'homme

Chez l'Homme, bien que de nombreuses personnes soient porteuses de la bactérie, dans plus de 60% des cas il s'agit d'une forme inapparente. Lors d'une forme aiguë, les signes cliniques sont souvent réduits à un syndrome grippal avec maux de tête, douleurs musculaires, maux de gorge, nausées, vomissements, malaises ... Dans des cas sévères, la fièvre peut durer une à deux semaines et entraîner des troubles hépatiques ou une pneumonie. En revanche, la fièvre Q peut donner lieu à une atteinte chronique sévère voire débilante chez les personnes immunodéprimées ou souffrantes de valvulopathie pouvant être mortelle. Enfin, chez les femmes enceintes, une

infection peut conduire à des avortements, la naissance d'enfants prématurés ou plus petits que la normale. Si une femme enceinte infectée n'est pas traitée, elle pourra présenter des avortements à répétition (Arricau Bouvery et al.2003).

4. Modalités de l'excrétion de *Coxiella burnetii* et conséquences pour le diagnostic

Lors d'épisodes d'avortement, l'excrétion de l'agent pathogène est importante et peut susciter la contamination des individus naïfs vis-à-vis de la fièvre Q par inhalation, contact direct ou indirect avec les matières virulentes présentes dans l'environnement. Il semblerait que cette excrétion soit plus massive chez les primipares car elles sont plus fréquemment naïves (De Cremoux *et al.* 2012).

D'après Arricau Bouvery *et al.* (2003), les sources d'excrétion de *Coxiella burnetii* sont nombreuses : urine, fèces, écoulements vaginaux et lait. Dans cette même étude, il a été démontré que l'excrétion fécale avant la mise bas était possible chez certaines chèvres infectées. Cependant, cette excrétion semble discontinue diminuant l'intérêt des fèces comme supports d'analyse pour la mise en évidence de l'agent pathogène. Il a été mis en évidence que cette excrétion fécale pourrait provenir de l'infection du foie et cela pourrait s'expliquer par un passage biliaire de la bactérie.

Pour ce qui est des excréctions vaginales, elles débutent du jour de l'avortement ou de la mise bas aux 48 heures qui suivent puis la concentration de *Coxiella burnetii* décroît progressivement jusqu'à devenir nulle ou du moins indétectable par PCR au bout de deux semaines. Dans le lait, cette excrétion ne débute que quelques jours après la parturition et dure en moyenne 24 jours mais certains sujets excrétaient encore en fin d'expérience c'est-à-dire 52 jours après l'avortement. Cette excrétion est là aussi discontinue mais il est possible qu'elle dure très longtemps et qu'elle puisse même être mise en évidence lors des lactations suivantes. Cependant, lors de cette étude, le lait analysé n'était issu que de prélèvements en nombre réduit, il n'y avait pas de traite quotidienne complète ce qui peut fausser les résultats car les bactéries stagnent dans le pis et dans le lait non trait.

5. conclusion

La fièvre Q est donc une zoonose enzootique française dont l'incidence a augmenté depuis 2007. Cette maladie touche les mammifères, les oiseaux, les arthropodes et les reptiles. Chez les animaux, *Coxiella burnetii* est responsable d'avortements en fin de gestation ainsi que de nombreux troubles de la reproduction ou affections du tractus génital. Chez l'Homme, en

revanche, la maladie est asymptomatique dans plus de 60% des cas mais peut aussi avoir des répercussions cliniques telles qu'un syndrome grippal avec maux de tête, douleurs musculaires, maux de gorge, nausées, vomissements, malaises voire des troubles hépatiques ou une pneumonie. De plus, le placenta, les sécrétions vaginales, les organes du fœtus tels que la rate, le foie, les poumons semblent être les meilleurs échantillons pour la mise en évidence de *Coxiella burnetii*. D'ailleurs, pour cette mise en évidence, le recours à la PCR et l'Ifi sont préconisés mais le test Elisa semble être cependant l'analyse sérologique de choix dans la plupart des laboratoires français.

Chlamydiose

1.Étiologie

Chlamydophila spp appartient à l'ordre des *Chlamydiales*, la famille des *Chlamydiaceae* et le genre *Chlamydophila*. On notera que l'espèce *Chlamydophila abortus*, anciennement *Chlamydia psittaci* sérotype 1 (Navarro *et al.* 2004), est la plus rencontrée lors d'avortements chez les petits ruminants et est aussi un agent de zoonose. Par ailleurs, quelques avortements dus à *Chlamydophila pecorum* ont été rapportés mais il semblerait que sa présence dans un troupeau, affecté ou pas par des avortements, soit inapparente. Son impact zoonotique semble réduit aux individus immunodéprimés ou aux femmes enceintes mais cela doit encore faire l'objet d'études (Lenzko *et al.* 2011)

Il s'agit d'une bactérie Gram négative, intracellulaire obligatoire qui a pour tissu cible le placenta.

2. Épidémiologie

Cet agent pathogène est cosmopolite et c'est un agent enzootique d'avortements chez les petits ruminants alors que son incidence reste contestée en tant qu'agent abortif chez les bovins. *Chlamydophila abortus* est un sujet de préoccupation car sa présence entraîne des pertes économiques importantes. Des cas ont été répertoriés aux Etats-Unis, aux Pays-Bas, en Suisse et au Royaume-Uni (Navarro *et al.* 2004). Enfin, selon une étude de Navarro *et al.* (2009), la chlamydiose est l'un des agents abortifs ayant la plus forte prévalence dans les élevages de petits ruminants français et les avortements surviennent en fin de gestation lors d'une infection.

Les brebis adultes se contaminent au contact de produits d'avortement ou de mise bas, contaminés et présents dans les parcs d'élevage ou sur les pâtures. La contamination se fait principalement par voie oro-pharyngée mais peut aussi être respiratoire ou par contact direct (Lenzko *et al.* 2011 ; Gutierrez *et al.* 2011).

Des animaux infectés par *Chlamydophila* peuvent présenter des pneumonies, des polyarthrites, des conjonctivites ou encore des entérites. Chez la femme enceinte, une contamination va engendrer un épisode septicémique sévère qui va conduire à un avortement ou la naissance d'un produit mort-né (Lenzko *et al.* 2011).

3. Physiopathologie de l'infection par *Chlamydophila abortus*

Dans une étude menée par Navarro *et al.* (2004), dix brebis naïves de 12 mois issus d'un troupeau sans antécédents d'avortements depuis cinq ans ont été inoculées par une injection souscutanée sur l'épaule droite avec 10^7 IFU (Unité Formant des Inclusions) de *Chlamydophila abortus*. Cette infection a été réalisée à 75 jours de gestation pour toutes les brebis. Ces animaux avaient préalablement été testés et étaient séronégatifs aux tests Elisa et de fixation de complément ainsi que négatifs pour *Coxiella burnetii* et *Brucella* lors de cette même fixation du complément. Cette expérimentation avait pour but de définir la cinétique de colonisation du placenta par la bactérie ainsi que celle de la réponse immunitaire par sérologie, immunohistochimie et culture.

Au cours des analyses, il a d'ailleurs été mis en évidence qu'il était impossible d'isoler l'agent pathogène dans les tissus infectés sept jours après l'inoculation malgré le fait que les brebis avortent par la suite. Il semblerait donc que la bactérie soit latente pendant un certain temps après l'infection. Par ailleurs, *Chlamydophila abortus* a été retrouvée par PCR dans les nœuds lymphatiques préscapulaires après l'inoculation mais elle n'a jamais été isolée en culture. On peut supposer que les tissus lymphoïdes soient le lieu de latence de la bactérie. En revanche, le mécanisme d'interruption de la latence est encore inconnu.

Pour l'étude, plusieurs tissus ont été prélevés lors d'autopsies. En effet, des couples de brebis ont été euthanasiés à 105, 120 et 130 jours de gestation et d'autres trois et sept jours postavortement. Lors de ces autopsies, les scientifiques ont prélevé cinq placentomes et cinq échantillons de tissu prélevés entre les placentomes ainsi que le foie, la rate, les poumons et les nœuds lymphatiques préscapulaires des mères non avortées. Les caroncules et tissus situés entre les caroncules ont été prélevés chez les mères avortées. L'abomasum, le foie, la rate et les poumons ont été prélevés sur les fœtus avant la fin de la gestation et lors d'avortement, le placenta, l'abomasum, le foie, la rate et les poumons étaient analysés.

Les signes cliniques sont frustes. On note ainsi une élévation de la température rectale dans les deux jours qui suivent l'infection (39,2 à 39,4 °C pour les brebis de contrôle et 40,4 à 40,6°C pour les brebis infectées). Hormis cette hyperthermie, seuls des avortements sont à noter. Ces avortements ont eu lieu au bout de 128, 131 et 133 jours de gestation. Ceci confirme le fait que lors d'une infection par *Chlamydophila abortus*, quel que soit le moment de l'infection, les brebis avortent dans le dernier tiers de gestation. Les brebis du groupe contrôle ont mis bas entre 148 et 150 jours de gestation et ont donné naissance à des agneaux de 4,6 à 4,8 kg. En revanche, la seule brebis qui n'a pas avorté a donné naissance à un agneau chétif de 2,8 kg au bout de 140 jours de gestation. Cependant, il a été mis en évidence que les brebis euthanasiées avant le terme de la

gestation portaient des fœtus de taille et de poids normaux et qu'elles ne présentaient des organes sans aucune lésion.

En ce qui concerne les lésions, une légère bronchopneumonie interstitielle avec une infiltration de cellules mononucléées et de neutrophiles a été visible sur les brebis infectées euthanasiées à 105 jours de gestation. Les cellules mononucléées présentes dans les alvéoles contenaient des *Chlamydophila abortus*. Ces mêmes infiltrations de cellules mononucléées focales étaient retrouvées dans le foie autour de l'espace porte. Ces lésions sur le foie et les poumons étaient plus discrètes chez les brebis euthanasiées à 120 jours de gestation voire inapparentes à 130 jours de gestation. En revanche, le placenta présentait des lésions chez les brebis autopsiées à 120 et 130 jours de gestation. On avait donc une placentite suppurée avec l'isolement d'antigènes de *Chlamydophila abortus* dans les cellules trophoblastiques des parois de l'allanto-chorion et autour des placentomes. Ces cellules trophoblastiques étaient nécrotiques et la paroi de l'allanto-chorion était ulcérée et couverte de débris cellulaires. De plus, on retrouvait des neutrophiles, des leucocytes dégénérés et une grande quantité d'antigènes de *Chlamydophila abortus* intra et extracellulaires dans le mésenchyme placentaire. L'allanto-chorion quant à lui était oedématié, infiltré par des cellules mononucléaires, quelques neutrophiles et présentait une vasculite et une nécrose fibrineuse. On retrouvait par ailleurs des antigènes d'agent pathogène intra et extracellulaires.

Le placenta maternel était aussi lésé. On retrouvait une nécrose focale de l'épithélium des villosités chorioniques et une infiltration de leucocytes. La paroi entre la mère et le fœtus comportait un exsudat composé de leucocytes dégénérés, de débris cellulaires et d'antigènes de *Chlamydophila abortus*. Cet exsudat était aussi présent dans les cryptes et les villosités chorioniques ainsi que dans des hématomes situés entre le placenta maternel et les villosités du chorion.

Parmi les fœtus de brebis euthanasiées avant terme, seul l'un d'entre eux présentait une hépatite nécrotique multifocale avec infiltration de neutrophiles et d'antigènes de bactérie. Après le part ou l'avortement, on notait une nécrose du trophoblaste recouverte d'un exsudat inflammatoire suppuratif avec des antigènes pathogènes à la surface des cotylédons et entre les cotylédons. Il y avait par ailleurs une infiltration massive de leucocytes, une thrombose et une vasculite de l'allanto-chorion.

Après le part ou l'avortement, on avait un utérus infecté avec beaucoup d'antigènes pathogènes dans les cryptes de caroncules dégénérées et de nombreux leucocytes dans la paroi. De même, sept jours post partum ou avortement, la surface de l'utérus était partiellement ré-

épithélialisée et les caroncules tout comme le tissu situé entre les caroncules étaient infiltrés de lymphocytes et de cellules plasmiques.

On peut donc voir que les premiers changements microscopiques apparaissent au bout de 120 jours de gestation. Avant cela, à 105 jours de gestation, les brebis présentaient une légère pneumonie interstitielle et une légère hépatite focale qui disparaissent au bout de quelques jours. On peut donc dire qu'il y a une dissémination systémique de l'infection mais que cette infection est en partie contrôlée par le système immunitaire de la brebis. Ce contrôle n'est que partiel puisque les lésions placentaires augmentent par ailleurs. Ces lésions placentaires sont d'abord circonscrites à l'endomètre avec la présence de l'agent pathogène dans des cellules mononucléées puis il y a colonisation et nécrose des cellules trophoblastiques et enfin une placentite nécrotique et suppurative. L'infection du placenta débute donc dans sa partie maternelle. L'agent pathogène colonise par la suite la part fœtale du placenta et on note alors une infestation des trophoblastes des placentomes et de l'allantochorion autour des placentomes mais pas des trophoblastes intercotylédonaires. La colonisation des placentomes induit cependant une réponse immunitaire avec l'apparition de nombreux neutrophiles ce qui témoigne d'une réaction maternelle face à l'infection. Cependant, malgré la recrudescence de neutrophiles, on ne note pas de recrutement majeur de lymphocytes T spécifiques ce qui signifie qu'un certain phénomène protège la bactérie de la réponse immunitaire maternelle dans la part fœtale du placenta. Les trophoblastes semblent être le siège de la multiplication et de la dissémination de la bactérie. Globalement, on a retrouvé de grandes quantités de *Chlamydophila abortus* dans les cotylédons de brebis avortées et dans les organes des trois foetus avortés : 10^4 IFU/g dans l'abomasum, 10^4 IFU/g dans la rate et 4×10^3 IFU/g dans les poumons de l'un d'eux. Le seul agneau né vivant à l'issue de l'étude était lui aussi infecté avec $2,2 \times 10^4$ IFU/g dans l'abomasum, 4×10^3 IFU/g dans la rate et 3×10^3 IFU/g dans le foie et surtout plus de 10^6 IFU/g dans les poumons. Cet agneau est d'ailleurs mort d'une insuffisance respiratoire trois jours après sa naissance.

On peut donc dire qu'une colonisation précoce et rapide d'un grand nombre de placentomes induit la destruction de trophoblastes et une perte du contrôle hormonal de la gestation ce qui conduit à l'avortement. En revanche, lorsque la colonisation des placentomes est lente et incomplète, les brebis donnent naissance à des agneaux chétifs, faibles et infectés. Enfin, aux vues des études réalisées, il semblerait que le placenta, l'avorton et ses organes tels que le foie, la rate et le contenu stomacal ainsi que les écouvillons vaginaux soient les meilleurs supports pour l'identification de *Chlamydophila abortus*. Il apparaît par ailleurs le taux de *Chlamydophila abortus* est fort lors de la première gestation qui suit l'infection chez la brebis mais

ce taux diminue significativement par la suite. Les brebis deviennent alors des porteurs chroniques (Livingstone *et al.*, 2009 ; Gutierrez *et al.*, 2011).

4. Modalités de l'excrétion

L'étude de Navarro *et al.* (2004) a permis de définir le mode d'infection des brebis et les lésions provoquées par une telle infection mais elle a aussi permis d'objectiver l'excrétion de l'agent pathogène. En effet, des écouvillons vaginaux ont été réalisés sur les brebis et il s'est avéré que les animaux excrétaient pendant un à trois jours et que cette excrétion diminuait après l'épisode abortif ou la mise bas jusqu'à disparaître dans les cinq à sept jours suivant le part.

5. conclusion

La chlamydiose est une zoonose abortive ayant la plus forte prévalence dans les élevages de petits ruminants français. Chez les animaux infectés, la maladie entraîne des avortements en fin de gestation et peut aussi conduire à l'apparition de pneumonies, polyarthrites, conjonctivites ou encore entérites. Par ailleurs, chez la femme enceinte, une contamination donnera lieu à une septicémie sévère qui sera à l'origine d'un avortement. De plus, le placenta, l'avorton et ses organes tels que le foie, la rate et le contenu stomacal ainsi que les écouvillons vaginaux soient les meilleurs supports pour l'identification de *Chlamydophila abortus*. De même, l'excrétion étant prépondérante dans les écoulements vaginaux et les fèces, des précautions devront être prises lors de leur manipulation. Enfin, l'Elisa, la PCR, l'Ifi et la fixation du complément sont les techniques les plus fiables pour la mise en évidence de l'agent abortif mais seule la PCR est fiable pour un diagnostic individuel.

La salmonellose

1. Étiologie

Cette bactérie appartient à la famille des Enterobacteriaceae, à l'espèce *Salmonella enterica* et plus précisément à la sous-espèce 1 *Salmonella enterica* Abortusovis. Il s'agit d'une bactérie Gram négative aéro-anaérobie (Arquié, 2006).

2. Épidémiologie

En France, plus de 95 % des salmonelloses ovines sont dues à *Salmonella* Abortusovis. Plus particulièrement, dans le Sud-Ouest de la France, plus de la moitié des avortements en série sont attribués à cet agent pathogène. Il s'agit d'un sérotype pathogène pour les animaux vertébrés à sang chaud (Pardon *et al.* 1988).

La transmission de la bactérie a lieu majoritairement lors de la saison de mise bas. La contamination par contact direct est mal connue et celle par voie vénérienne semble négligeable. Il semblerait que la transmission à l'agneau soit possible selon diverses voies : par les sécrétions respiratoires (Martin-Atance *et al.* 2012), par le lait contaminé, par contact avec la mamelle ou lors du part. Lorsque la contamination de l'agneau a lieu en pré ou périnatal, si le produit survit il peut alors être porteur sain jusqu'à sa puberté ce qui peut poser un problème dans la gestion de l'élevage avec un maintien d'une pression pathogène. De plus, cette transmission peut être indirecte par l'intermédiaire de locaux, matériels, aliments, boissons, pâtures ou véhicules contaminés par l'agent pathogène.

Enfin, lorsque des chiens ou des rats ingèrent des produits infectés issus d'un avortement par exemple, ces animaux hébergent la bactérie de façon transitoire. Les modes de contamination sont donc nombreux (Pardon *et al.*, 1988).

Par ailleurs, ces cas de salmonelloses qui interviennent dans un troupeau peuvent avoir de graves conséquences pour l'élevage. Ainsi, suite à un avortement tardif, la brebis avortée sera alors improductive pendant la saison sexuelle en cours sauf si un protocole de dérèglement hormonal est tenté. De même, un épisode abortif engendre la perte de l'agneau, l'absence ou la diminution de la production laitière associée à la mise bas, une rétention placentaire pouvant conduire à une infertilité voire une septicémie, une dépréciation du troupeau ainsi que des contraintes dans la conduite d'élevage. La mise bas est la principale manifestation de l'infection et elle survient généralement dans la deuxième moitié de la gestation mais des avortements plus précoces ne

peuvent pas être exclus. En cas d'épidémie, plus de 50 % des avortements touchent les animaux dans leur première gestation et le troupeau de renouvellement.

Il ne semble pas qu'il y ait de portage intestinal de *Salmonella Abortusovis* (Pardon *et al.*, 1988).

Pour finir, il semblerait qu'une forte densité d'animaux dans le troupeau augmente les risques de contamination. De même un changement de la qualité ou du rythme de la ration alimentaire, une interaction avec des parasites intestinaux ou hépatiques pourraient être des facteurs prédisposants. De plus, dans les régions d'élevage pratiquant la transhumance, on retrouve une saisonnalité des épisodes abortifs provoqués par le contact entre animaux au cours du transport et par le mélange d'agnelles naïves vis-à-vis de l'agent pathogène avec des adultes pouvant être porteurs (Pardon *et al.*, 1988). intestinal de *Salmonella Abortusovis* (Pardon *et al.*, 1988).

3. Physiopathologie * *Salmonella Abortusovis* *

Dans un troupeau infecté, on remarque que les avortements interviennent préférentiellement chez les agnelles et les brebis naïves nouvellement introduites dans le cheptel.

Par ailleurs, lorsque la salmonellose apparaît dans un troupeau sain, on peut compter des avortements chez 60 % des brebis gravides. De plus, lorsqu'un troupeau sain se contamine au contact de pâtures infectées ou lors de l'introduction d'un animal porteur dans le cheptel, on observe un phénomène abortif d'allure épizootique. Par la suite, l'affection devient enzootique et l'on ne rencontre alors que quelques événements abortifs ponctuels ou des séries pluriannuelles.

Plus précisément, la contamination des animaux par des salmonelles a lieu au niveau des muqueuses de la région céphalique (bouche, nez, œil) puis les bactéries accèdent au rumen. On observe alors une colonisation des nœuds lymphatiques rétro pharyngiens avant même la mise en évidence d'une dissémination systémique à l'analyse bactériologique. Il a été mis en évidence qu'une inoculation orale ou intra-gastrique par *Salmonella Abortusovis* provoque irrégulièrement un avortement. En revanche, l'infection par voie conjonctivale semble improbable et l'inoculation par voie intra-vaginale de la bactérie provoque une prolifération de l'agent pathogène dans le vagin (bactériologie sur écouvillons vaginaux positive pendant 18 à 27 jours) mais n'engendre pas d'atteinte utérine.

Une inoculation intraveineuse (IV) semble être suivie d'une multiplication des bactéries dans la rate. Le taux maximal d'agents pathogènes est d'ailleurs atteint neuf jours post-inoculation.

Lorsque l'inoculation a lieu par voie sous-cutanée, on observe une colonisation des nœuds lymphatiques locorégionaux, de la rate et du foie avec un taux maximal de bactéries atteint sept jours après l'infection. Ce taux est ensuite décroissant et devient indétectable ou nul au bout de deux semaines environ mais les bactéries persistent plus longtemps dans les nœuds lymphatiques locaux. Une bactériémie n'était détectable que durant trois à six jours après l'infection et cette période correspondait au taux sérologique maximal obtenu par séro-agglutination en tube avec l'antigène H dans l'étude de Sanchis et Pardon (1984). Ceci signifie que l'hôte réagit à l'infection et prévient ou limite la dissémination de la bactérie ce qui pourrait être un moyen pour l'animal d'éviter une contamination génitale et ainsi un avortement ou la naissance de produits chétifs. Un test a été réalisé sur des brebis gravides inoculées avec 10^9 bactéries/inoculum en IV. Il est alors apparu que suite à l'injection, les bactéries sont captées en quelques dizaines de minutes et ce pendant plusieurs heures. Le nombre de salmonelles dans le sang augmente ensuite et ceci semble dû à un relargage par les tissus infectés (rate, foie et poumons en particulier). Lorsque l'organisme n'est pas capable de gérer ce relargage, l'animal entre dans une phase septicémique. Elle se caractérise notamment par une diminution de la température rectale et cette nouvelle température corporelle correspond à la température optimale de croissance de la bactérie. Cette phase septicémique précède fréquemment la mort de l'animal et peut s'accompagner d'un épisode diarrhéique. De plus, d'après Martin-Atance *et al.* (2012), les animaux peuvent non pas mourir de la septicémie mais de ses complications comme l'anorexie, la métrite aiguë, l'entérite, la péritonite, qui résultent de la rétention placentaire, dans 5 à 7 % des cas. En revanche, l'avortement n'implique pas forcément une infection utérine. En effet, l'hyperthermie ou l'endotoxémie qui surviennent lors d'une bactériémie peuvent suffire à provoquer une mise bas anormale. Néanmoins, dans la majorité des cas, l'avortement fait suite à une colonisation placentaire par les bactéries et à une multiplication locale massive. Cette multiplication est favorisée par le fait qu'une gestation soit associée à une immunosuppression locale : un faible nombre de bactéries suffit donc à coloniser l'interface fœto-maternelle. Chez le fœtus, la contamination a lieu par voie transplacentaire ou hématogène. Elle est souvent suivie d'une mort *in utero* mais l'agneau peut tout de même naître vivant à terme ou prématuré. Cependant, selon Martin-Atance *et al.* (2012), ces agneaux nés vivants meurent le plus fréquemment dans les heures qui suivent leur naissance ou dans leur premier mois de vie des suites d'entérite, de pneumonie ou de polyarthrite. Par ailleurs, lorsque les animaux sont contaminés hors gestation, on observe une guérison bactériologique en quelques semaines à quelques mois. Il en est de même avec les brebis avortées. Le portage de *Salmonella Abortusovis* crée le débat parmi les auteurs, pour certains c'est un phénomène rare et difficilement démontrable, pour d'autres, cela est fréquent (Pardon *et al.*, 1988).

4. Modalités d'excrétion

Pour la salmonellose à *Salmonella Abortusovis* comme pour bon nombre de maladies abortives, les produits de mise bas sont les principaux facteurs d'excrétion. En effet, tous les composants du contenu utérin sont virulents.

On observe une excrétion massive lors de la mise bas mais cela régresse quelques temps après. La bactériologie sur écouvillons vaginaux peut être positive une semaine à un mois après la parturition. En revanche, cette excrétion peut être aiguë lors d'une rétention placentaire ou chez l'agneau avorté puisqu'il héberge des salmonelles dans tous ses organes. Ce phénomène aigu varierait de neuf à dix-neuf jours selon les brebis d'après Sanchis et Pardon (1984).

L'excrétion fécale est un sujet de débat entre les auteurs. Certains la considèrent irrégulière et peu fréquente (Sanchis et Pardon (1984)), pour d'autres elle est nulle et indétectable. Elle n'interviendrait que lors de complications septicémiques qui font suite à une rétention placentaire. L'excrétion lactée, majoritairement réduite au colostrum, est observée chez quelques animaux.

Enfin, il semblerait qu'il y ait une faible proportion de porteurs sains lors de cas de salmonellose (Pardon *et al.*, 1988). Cependant, selon Sanchis et Pardon (1984), ces animaux pourraient être porteurs durant plusieurs mois mais ils sont très peu nombreux puisque il y aurait une guérison bactériologique très fréquente dans les trois à neuf mois qui suivent l'avortement.

5. Conclusion

En France, plus de 95 % des salmonelloses ovines sont dues à *Salmonella Abortus ovis* mais la prévalence de cet agent abortif varie selon les régions. En effet, plus de la moitié des avortements en série sont attribués à cet agent dans le Sud-Ouest. La principale manifestation de l'infection est la survenue d'avortements dans la deuxième moitié de la gestation mais épisodes plus précoces peuvent survenir. Les agneaux se contaminent par voie hématogène *in utero* ce qui implique l'infection de l'ensemble des organes du fœtus. De plus, l'excrétion a une durée très variable est les supports d'excrétion font encore débat selon les auteurs (fèces, écoulements vaginaux ...). Enfin, la technique PCR semble être l'outil de choix pour la détection et le sérotypage de *Salmonella Abortus ovis*.

BDV ou Border Disease ou « Pestivirus ovine »

1. Généralité

Le virus de la Border Disease (BD) ou « Aveyronnite » ou encore « Pétèga ovina » cause des problèmes de reproduction chez les petits ruminants. Il est d'ailleurs très présent en Espagne et notamment dans la région du Pays Basque (Hurtado *et al.* 2009). Cependant, il n'est pas le seul virus à pouvoir être mis en cause lors d'avortements, de malformations ou de problèmes lors de la gestation. En effet, beaucoup d'analyses ne permettent pas de différencier le BDV du virus de la Diarrhée Virale Bovine (BVDV). Ce second virus pourrait lui aussi causer des problèmes de reproduction chez les petits ruminants même s'il n'est répertorié que chez les bovins sur le terrain actuellement (Broaddus *et al.* 2009).

2. Étiologie

Le virus de la Border Disease tout comme celui du BVD sont des Pestivirus, petit virus à Acide ribonucléique (ARN), qui appartiennent à la famille des Flaviviridae. Ces virus touchent de nombreuses espèces comme les ongulés, les bovins, les porcs, les ovins et les ruminants sauvages. Le genre Pestivirus compte quatre espèces principales : le BVDV de génotypes 1 et 2, le BDV et le Virus de la Peste Porcine Classique (CSFV) (Broaddus *et al.* 2009).

3. Épidémiologie

Cette maladie est apparue en France en 1983 dans le bassin de Roquefort. Elle a alors causé d'énormes pertes dans les élevages ovins aveyronnais avec la mort de 1 501 brebis et 23 908 agneaux en six mois. Suite à la mise en place de sérologies de dépistage, la prévalence de cette maladie est passée de 20 % en 1998 à 4 % en 2005. Cependant, l'incidence de la Border disease a à nouveau progressé avec une séroprévalence de 9,3 % en 2010 toujours dans l'Aveyron. Par la suite, de nouveaux cheptels séropositifs ont été détectés en Aveyron et au Pays Basque en 2011 (Meyer *et al.* 2012).

Le recours à la vaccination a permis de lutter efficacement contre la Border disease. En effet, l'administration de vaccin permet d'éviter l'apparition de formes cliniques, de réduire l'excrétion et de limiter la naissance de produits IPI. Cependant, aucun vaccin ne dispose d'une

AMM pour les ovins et aucun protocole vaccinal n'a encore été établi, ce qui rend la lutte plus complexe (Meyer *et al.* 2012).

De plus, suite au séquençage des pestivirus retrouvés sur le terrain, il a été établi que trois génotypes coexistaient en France : les BDV-3, 5 et 6. Cependant, aucune étude scientifique n'a permis de déterminer un éventuel lien entre la diversité génétique et le pouvoir pathogène (Meyer *et al.*, 2012).

4. Physiopathologie de l'infection par le BDV et le BVDV

Chez les ovins, une infection par le BDV au début ou dans la première moitié de la gestation provoque des avortements, la mise bas de morts nés ou de produits non viables ou malformés. En effet, dans une étude menée par Broaddus *et al.* (2009), des brebis ont été infectées par le génotype 4 de BDV. A l'issue de cette expérimentation, 32 % des agneaux étaient morts nés et avaient un poids et une taille inférieurs à la normale et 20 % étaient normaux. Les produits nés anormaux présentaient des tremblements, une démarche anormale, une incapacité à se tenir debout et des anomalies du squelette telles que le brachygnathisme, le prognathisme et l'arthrogrypose. De plus, comme cela a été mis en évidence dans une étude de Hurtado *et al.* (2009), une infection durant le développement embryonnaire ou fœtal peut conduire à la naissance d'individus infectés permanents (IPI) qui vont excréter le virus et entretenir la contamination de l'élevage. Cependant, toujours d'après l'étude, il semblerait que la naissance d'Ipi soit possible après une infection à tout stade de gestation.

De ce point de vue, on retrouve une pathogénie similaire pour les ovins et les bovins et cela se retrouve après l'infection de brebis gestantes par l'intermédiaire de génisses porteuses de BVDV-2 (Broaddus *et al.*, 2009).

Dans une étude menée par Broaddus *et al.* (2009), des brebis ont été mises au contact de génisses infectées par le virus de la BVD de génotype 2 à différents stade de la gestation : de 55 à 60 jours, de 65 à 70 jours et de 120 à 125 jours de gestation. On a alors observé que lorsqu'une brebis gestante était infectée, le fœtus pouvait être à son tour infecté par voie transplacentaire et on distingue une manifestation de la contamination chez le fœtus alors que la mère lutte contre le virus grâce à l'activité de son système immunitaire. Ainsi, on retrouve le virus dans les placentomes 7 à 36 jours et dans les fluides et tissus fœtaux de 10 à 28 jours post-infection. Les lésions apparaissent sur le fœtus entre 21 et 36 jours après inoculation et l'on note alors des pétéchies cardiaques, des hémorragies, un hémopéritoine et/ou une placentite ulcéralive sévère.

Par ailleurs, chez les brebis inoculées de 55 à 60 jours de gestation, on obtient 77 % d'avortements ou d'agneaux morts nés. Ces phénomènes sont retrouvés pour 67 % des brebis inoculées de 65 à 70 jours de gestation. En revanche, les mères infectées tardivement donnent naissance à des produits paraissant sains séropositifs et vironégatifs. De plus, d'après cette même étude, des chèvres ont été inoculées par injection intramusculaire de virus de la BVD et on observe alors des avortements sans de réelles lésions associées mais avec des modifications histologiques étendues dans le cerveau (encéphalite, nécrose et dysplasie cérébrale). On a ensuite mêlé des chèvres gestantes avec des génisses Ipi à divers stades de gestation et on a alors eu 50 % d'avortements ou de mise bas de chevreaux morts nés ou qui ont succombé dans les deux premières heures de vie. Pour 13 % des chèvres, leurs chevreaux étaient incapables de se développer et sont morts dans leurs 36 premières heures de vie. Ainsi 100 % des chèvres mises au contact d'Ipi à 41 jours de gestation ont avorté. Celles infectées à 60 jours ont eu une gestation longue et 13 d'entre elles ont avorté de 144 à 149 jours de gestation de chevreaux morts nés ou non viables. Une infection à 82 jours de gestation a provoqué des problèmes pour deux chèvres : avortements ou agneaux morts quelques heures après la naissance. À 97 jours, une chèvre a avorté à 131 jours de gestation, une a donné naissance à un agneau qui n'était pas viable et une est morte de lipidose hépatique à 120 jours de gestation. À 118 jours, toutes les chèvres ont avorté ou ont donné naissance à des produits non viables et à 139 jours de gestation aucun avortement n'a été répertorié.

Ainsi, sur les 29 chevreaux autopsiés, 19 étaient positifs aux analyses réalisées (IHC, PCR, séroneutralisation ou isolement du virus). Pour ces 19 chevreaux on avait alors une placentite, une momification fœtale, deux agneaux brachygnathes et deux prognathes, une péritonite fibrineuse, un agneau avec hydrothorax et ascite, un avec des hémorragies pulmonaires, un avec une kératite unilatérale et un avec une bronchopneumonie. Des lésions histologiques étaient aussi visibles telles qu'une placentite pour deux des agneaux avec des lésions nécrotiques de l'épithélium trophoblastique, des infiltrations mononucléaires et une nécrose des vaisseaux profonds du stroma. De plus, cinq agneaux avaient une déplétion thymique dont la sévérité variait selon l'individu, quatre avaient une myocardite avec une infiltration lymphohistiocytaire multifocale et des foyers de nécrose et six n'avaient aucune lésion histologique. En revanche, pour cinq des dix-neuf agneaux, on observait des lésions cérébrales telles qu'une inflammation du plexus choroïde (3/19), une encéphalite (2/19), des nodules gliaux multifocaux (1/19) et une infiltration multifocale de lymphocytes, macrophages et cellules plasmatiques dans le stroma du plexus choroïde (3/19). Par ailleurs, chez ces chèvres, c'est bien le BVDV qui a été isolé et ce virus était identique à celui mis en évidence chez les génisses. Lors d'une autre étude, 25 chèvres ont été inoculées en intra-nasal ou en sous-cutané par le BVDV et on a alors eu 22 avortements ou morts nés et la principale lésion

observée était la leucoencéphalo-malacie. D'autre part, 50 chèvres ont été inoculées par injection Intramusculaire (IM) et sur 23 chevreaux on retrouvait une nécrose de la matière blanche avec prolifération cellulaire, une dysplasie cérébrale et une couverture lymphocytaire péri-vasculaire. Une telle étude a aussi été menée par Garcia-Perez *et al.* (2009) sur 67 agneaux issus de brebis infectées par injection IM de BDV. On avait alors 45 % (30/67) des fœtus présentant des lésions compatibles à la BD. Parmi cela, 30 avaient des lésions réduites au système nerveux central avec 43 % d'hypomyélinisations (13/30), 33 % de gliosites (10/30), 30 % de spongites (9/30) et 17 % de vasculites (5/30). De plus, 31 % des fœtus étaient autolysés (21/67) et 24 % n'avaient pas de lésion (16/67). Enfin, deux chevreaux et deux agneaux infectés naturellement présentaient une hypomyélinisation focale, une déplétion des lymphocytes médullaires thymiques et une prolifération des cellules réticulaires. Il semble donc que des bovins infectés par le BVDV puissent infecter des petits ruminants gestants et provoquer des problèmes de reproduction identiques à ceux de la Border Disease. De plus, l'immunocompétence des chèvres se développe entre 80 et 100 jours de gestation ce qui signifie qu'une infection précoce ne pourra pas être contrôlée par la mère et provoquera l'infection du petit. Malgré cela, des mères infectées tardivement peuvent tout de même donner naissance à des produits infectés (Broaddus *et al.*, 2009).

Par ailleurs, le virus de la Border Disease semble se répliquer dans les placentomes des brebis dès 55 à 60 jours de gestation et il est alors régulièrement isolé dans le placenta. Il va ensuite infecter les membranes de l'amnios et de l'allantoïde (72 heures post-inoculation intra-nasale d'après et ainsi conduire à l'infection du fœtus 10 jours après inoculation d'après Broaddus *et al.* (2009)). De plus, dans le fœtus infecté, le virus va provoquer des lésions sévères dans le système nerveux central et les organes lymphopoiétiques notamment mais aussi dans les poumons, la peau, le foie ... (Hurtado *et al.*, 2009).

Enfin, d'après Hurtado *et al.* (2009), le virus de la Border Disease n'infecte pas forcément tous les produits présents dans l'utérus. En effet, des brebis gestantes de jumeaux ou triplés ont donné naissance à des petits qui n'avaient pas tous le même statut vis-à-vis de l'infection : l'un séronégatif mais viropositif alors que l'autre est séropositif et viropositif ; l'un séropositif et vironégatif, l'autre séropositif et faiblement viropositif et le dernier très fortement séro et viropositif. Les mêmes observations sont faites chez les bovins avec le BVDV.

5. Modalités d'excrétion et conséquences pour le diagnostic

Pour cette maladie, il y a deux modalités d'excrétion. La première correspond aux produits de mise bas ou d'avortement (fœtus, liquides allantoïde ou amniotique, écoulements vulvaires ...) et la seconde vient de la présence d'animaux Ipi dans l'élevage. Ces Ipi sont excréteurs tout au long de leur vie et pérennisent la contamination d'un troupeau.

De même, il a été mis en évidence dans l'étude de Garcia-Perez *et al.* (2009) qu'un bovin Ipi par le virus de la BVD pouvait être responsable de l'infection de petits ruminants gestants. Il y a donc un passage entre espèce possible. D'ailleurs, dans l'étude de Broaddus *et al.* (2009), 19 avortons de chèvre ainsi que les placentas ont été analysés et le virus BVDV a été mis en évidence par IHC sur le placenta, le cœur, le cerveau et le thymus de 12 des 19 échantillons analysés. De même, le virus a été isolé sur deux chevreaux qui sont nés vivants mais ont succombé dans les deux jours qui ont suivi leur naissance. La technique PCR a aussi révélé la présence du BVDV-2 sur 12 des produits nés de mères avortées et notamment sur le placenta, le cœur, le cerveau et le thymus. De plus, dans l'étude de Garcia-Perez *et al.* (2009), sur les 84 fœtus analysés après l'avortement de mères infectées naturellement par contact avec un Ipi porteurs du BDV, 80 % étaient infectés. De plus, sur 25 agneaux issus de mères infectées expérimentalement, 88 % étaient infectés. On peut donc dire que les produits de mise-bas sont des sources d'infection non négligeables même si tous les avortons ne sont pas porteurs du virus.

Plus précisément, l'étude de Hurtado *et al.* (2009) a démontré que lors des analyses, les tissus contenant le plus d'ARN viral sur les fœtus étaient la peau et le cortex cérébral. Le fait que la peau soit fortement chargée en virus peut laisser supposer qu'une infection par contact avec ces avortons facilite la propagation de l'agent pathogène.

6. Conclusion

Le virus de la Border disease est un agent abortif dont la prévalence varie selon les régions. En effet, il semble beaucoup plus présent en Aveyron ou dans le Pays-Basque que dans les autres régions françaises. Chez les ovins, des avortements, la mise bas de morts nés ou de produits non viables ou malformés surviennent lors d'une infection par le BDV au début ou dans la première moitié de la gestation. L'un des problèmes rencontrés dans la gestion de la maladie est la naissance d'individus infectés permanents (IPI) qui vont excréter le virus et entretenir la contamination de l'élevage. La peau et le cortex cérébral semblent être les deux supports de choix pour la mise en évidence de l'ARN viral. Les techniques Elisa-Ag et RT-PCR sont les techniques

les plus adaptées à la recherche du BDV et sont dépendantes du type d'échantillons utilisés (avortons ou agneaux vivants).

La toxoplasmose

1. Étiologie

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire appartenant à la famille des coccidies. Il s'agit d'une des espèces les plus étudiées de cette famille de par ses conséquences cliniques et le fait qu'il soit à l'origine de zoonose.

Ce parasite est capable d'infecter tous les animaux à sang chaud ainsi que l'homme. Les félins sont les hôtes définitifs qui hébergent des oocystes dans leur fèces et son à l'origine de la contamination de l'environnement. Cela fait des chats l'un des principaux réservoirs de la maladie. Chez les petits ruminants, ce parasite est responsable d'avortement mais il peut aussi donner lieu à des formes subcliniques car *Toxoplasma gondii* a la capacité de s'enkyster dans les muscles ou le système nerveux des animaux qu'il contamine (Dubey et Hill, 2008 ; Dubey, 2009 ; Halos *et al.* 2010 ; Stormoen *et al.* 2012 ; Glor *et al.* 2013).

2. Épidémiologie

Toxoplasma gondii est un protozoaire cosmopolite qui semble être à l'origine de la plupart des avortements d'origine parasitaire chez les petits ruminants. On estime que sa séroprévalence varie de 4 à 95 % à travers le monde. De plus, cet agent pathogène est responsable d'infections humaines dues essentiellement à la consommation de viandes infectées mal cuites ou de denrées mal nettoyées ou mal préparées (Cenci-Goga *et al.*, 2013). L'excrétion d'oocystes dans les matières fécales présente par ailleurs une voie de contamination majeure de l'environnement ce qui complique la prévention et le contrôle de la toxoplasmose (Dubey, 2009 ; Halos *et al.* 2010 ; Stormoen *et al.* 2012 ; Glor *et al.* 2013).

Le virus de la Border disease est un agent abortif dont la prévalence varie selon les régions. En effet, il semble beaucoup plus présent en Aveyron ou dans le Pays-Basque que dans les autres régions françaises. Chez les ovins, des avortements, la mise bas de morts nés ou de produits non viables ou malformés surviennent lors d'une infection par le BDV au début ou dans la première moitié de la gestation. L'un des problèmes rencontrés dans la gestion de la maladie est la naissance d'individus infectés permanents (IPI) qui vont excréter le virus et entretenir la contamination de l'élevage.

La peau et le cortex cérébral semblent être les deux supports de choix pour la mise en évidence de l'ARN viral. Les techniques Elisa-Ag et RT-PCR sont les techniques les plus adaptées à la recherche du BDV et sont dépendantes du type d'échantillons utilisés (avortons ou agneaux vivants).

Par ailleurs, une contamination en fin de gestation donne lieu à des avortements ou de la mortalité périnatale mais les femelles gravides infectées restent asymptomatiques. La toxoplasmose peut avoir une expression épidémique dans le troupeau et l'on observera alors des troubles à différents stades de la gestation chez les femelles gravides. Dans une étude menée par Stormoen *et al.* (2012) sur 2 188 sérums de chèvres prélevées dans 73 troupeaux norvégiens, la séroprévalence de la toxoplasmose était positive pour 75 % des troupeaux (55/73). En revanche, dans les 55 troupeaux séropositifs, le nombre d'animaux séropositifs par troupeau variait de 3,3 % (1 animal sur 30) à 100 % (30 animaux) et 53 % des troupeaux ne comptaient qu'un à trois animaux séropositifs. Cela signifie que la plupart des troupeaux sont à risque et que la majorité des animaux présents dans ses troupeaux n'ont pas eu de primo-infection ce qui peut poser de nombreux problèmes si une infestation majeure venait à apparaître. En effet, tout contact de femelles naïves et gestantes avec des formes infectantes d'oocystes (issus de fèces de carnivores domestiques) à l'origine d'une contamination des aliments pourrait engendrer un pic d'avortement par transmission horizontale de l'agent de la toxoplasmose.

Enfin, un animal infecté est ensuite immunisé, cela signifie qu'une brebis ou une chèvre ayant avorté ne devrait pas avoir de problème lors des gestations suivantes. Compte tenu de cela, certains éleveurs mettent leurs agnelles ou chevrettes au contact de brebis ayant avorté afin de les immuniser. De plus, les fèces de chats jouant un rôle prépondérant dans la dissémination du parasite, il faut veiller à ce que les chats soient tenus à l'écart des animaux ou du moins que leurs excréments ne se retrouvent pas dans l'alimentation des animaux d'élevage (Reynal, 2004 ; Buxton *et al.* 2007 ; Dubey et Hill, 2008).

3. Physiopathologie de l'infection par *Toxoplasma gondii*

Le parasite présente trois phases infectieuses : les tachyzoïtes qui constituent la forme capable de se multiplier rapidement, les bradyzoïtes qui forment le tissu kystique et les sporozoïtes contenus dans les oocystes (Reynal, 2004). La transmission de *Toxoplasma gondii* a lieu lors de l'ingestion d'oocystes rejetés dans l'environnement avec les déjections de chats infestés (Cenci-Goga *et al.* 2013). Les petits ruminants peuvent alors consommer de l'herbe de pâture, de l'eau ou

une partie de la ration ainsi contaminées et se parasiter. D'après l'étude de Dubey (2009), il suffirait qu'un petit ruminant ingurgite 100 oocystes viables pour s'infecter et que cela ait des répercussions lors d'une gestation en cours. Dans un article de Buxton *et al.* (2007), il a été décrit que suite à l'ingestion d'oocystes viables, on observe un relargage de sporozoïtes dans le petit intestin puis une multiplication de tachyzoïtes quatre jours post-infection dans les nœuds lymphatiques mésentériques. Ce mécanisme s'accompagne d'un épisode d'hyperthermie chez la brebis environ, 10 jours post-infection et c'est durant cette phase que le parasite est détectable dans le sang.

Les tachyzoïtes ont la particularité de se développer et d'être disséminés dans les circulations sanguine et lymphatique ce qui peut conduire à un passage parasitaire par voie transplacentaire lorsque l'animal est gestant. Ce passage transplacentaire s'explique par le fait que le système immunitaire de la mère est inhibé afin de maintenir la gestation. Ainsi, les mécanismes d'activation des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine 2 (IL-2), le Facteur de Nécrose Tumorale (TNF α) et l'interféron gamma (IFN γ) sont atténués et cela favorise l'infection du fœtus lors d'une contamination verticale. Les parasites progressent ainsi jusqu'aux caroncules maternelles des placentomes puis envahissent les cellules trophoblastiques des villosités fœtales avant d'atteindre l'ensemble du fœtus provoquant alors une nécrose à l'origine de l'avortement. Cette nécrose est provoquée par le développement des tachyzoïtes à l'intérieur des cellules jusqu'à les faire exploser et son apparence est caractéristique. Il s'agit de ponctuations blanches qui correspondent à une minéralisation dystrophique de foyers nécrotiques associée à la multiplication des tachyzoïtes comme l'ont décrit Gutierrez *et al.* (2010). Lors d'une gestation, lorsque le fœtus est infecté, on peut ainsi observer des lésions de nécrose sur divers organes. D'après Dubey et Hill (2008) et Nietfeld *et al.* (2008), lorsque les brebis ou les chèvres sont infectées par *Toxoplasma gondii* en début de gestation, on observe une résorption de l'embryon ou une momification du fœtus.

Un animal immunodéprimé ou jeune peut succomber à une infestation majeure par les tachyzoïtes car la dissémination systémique de cette forme parasitaire peut provoquer une pneumonie interstitielle, une myocardite, une nécrose hépatique, une méningo-encéphalite, une chorioretinite, une adénite ou une myosite. En revanche, un individu immunocompétent peut développer une réaction immunitaire assez forte pour contrôler l'infection et pousser le parasite à se stabiliser dans sa forme kystique. C'est ce qui a été décrit par Buxton *et al.* (2007). Lors d'une infection, les nœuds lymphatiques vont produire des INF γ et de nombreuses cellules blastiques. En début d'infection, une majorité de cellules à Cluster de Différentiation 4 (CD4+) sont produites

puis au bout de 11 jours post-infection, les cellules CD8⁺ sont prédominantes et les INF γ sont alors indétectables.

L'infection est alors contrôlée et le parasite s'enkyste pour se protéger. Cette forme kystique peut d'ailleurs persister dans l'organisme de l'animal durant des années voir toute sa vie et elle est préférentiellement localisée dans le système nerveux et les muscles.

Dans une étude de Moreno *et al.* (2012) réalisée sur 74 fœtus avortés d'agneaux et 26 de chevreaux dans diverses régions d'Espagne, 17 % de ces fœtus présentaient une infection protozoaire mise en évidence par au moins une technique diagnostique (PCR et/ou histopathologie).

Une autopsie a été réalisée sur chacun de ces fœtus et des prélèvements de cerveau, poumon, cœur, foie, rate et rein ont été effectués. Au cours de ces analyses, il a été mis en évidence des lésions caractéristiques de toxoplasmose : des foyers de nécrose multifocaux entourés de cellules inflammatoires ou des foyers multiples d'infiltrats cellulaires non suppuratifs. Les lésions étaient qualifiées de légères lorsque l'on retrouvait moins de deux foyers nécrotiques sur un organe, modérées pour deux à cinq foyers et enfin sévères pour plus de cinq foyers nécrotiques.

Par ailleurs, des lésions compatibles moins sévères ont été définies ; il s'agit de foyers d'inflammation gliale ou d'une inflammation gliale diffuse sans zone nécrotique apparente. Des lésions dites compatibles correspondent à une atteinte légère. Il est apparu que les lésions étaient similaires pour une infection à *Toxoplasma gondii* et *Neospora caninum* ce qui rend la PCR indispensable pour différencier ces deux parasites responsables d'avortements chez les petits ruminants. À l'issue de cette étude, les auteurs ont conclu que les avortements étaient associés à des lésions pour 62,5 % des fœtus infectés par *Neospora caninum* et seulement 37,5 % pour ceux touchés par *Toxoplasma gondii*. Il semblerait donc que la présence de lésions histologiques ne puisse pas être recherchée seule pour la détermination d'une infection par l'agent de la toxoplasmose.

Chez l'homme, le risque d'infection réside dans la consommation de viande mal cuite qui ne permet pas l'élimination d'une éventuelle forme kystique, l'ingestion accidentelle d'oocystes provenant des fèces de chat ou la consommation de légumes du jardin mal lavés et contaminés eux aussi par les déjections de chat. Chez un individu immunodéprimé, la toxoplasmose peut avoir la forme d'une méningo-encéphalite due à la multiplication de kystes dans le cerveau suite à un échec de la réponse immunitaire. Chez la femme enceinte, une infection durant la grossesse peut provoquer des malformations du fœtus dues à une contamination par voie transplacentaire à la

naissance. Il est donc important d'observer des règles strictes d'hygiène lors de la préparation des plats, de bien cuire les viandes, de prendre des précautions lors de la manipulation du chat de compagnie et en particulier lors du nettoyage de sa litière (gants ...) (Reynal, 2004 ; Halos *et al.* 2010).

Enfin, dans une étude de Buxton *et al.* (2007) il est suggéré qu'une sensibilité accrue à l'agent de la toxoplasmose due à la race serait envisageable. En effet, dans une étude citée par ces derniers, les brebis de race Charollaise seraient plus souvent séropositifs que les autres races mais cela pourrait aussi s'expliquer par l'environnement dans lequel évoluent ces animaux et la séroprévalence dans leur région d'élevage.

4. Modalités d'excrétion et conséquences pour le diagnostic

Le phénomène majeur à l'origine de la contamination des petits ruminants est l'excrétion d'oocystes dans les fèces de chat. Il semblerait que le chat soit capable d'excréter jusqu'à un million d'oocystes dans ses déjections trois jours après sa contamination. Cette excrétion peut durer 20 jours et les oocystes sporulent durant un à cinq jours dans le milieu extérieur selon les conditions environnementales et pourraient persister pendant des mois sous forme viable. En revanche, un chat infecté n'excrète qu'une fois dans sa vie puisqu'il s'immunise après une primo-infection (Reynal, 2004).

Par ailleurs, d'après Reynal (2004), il est aussi possible, mais dans de rares cas, que les petits ruminants se contaminent suite à l'ingestion de liquide ou produits foetaux ou de lait cru contaminés. Ceci inclurait donc une excrétion même faible et très rare de *Toxoplasma gondii* par les petits ruminants dans le lait et produits de mise bas. Cette excrétion dans le lait a d'ailleurs été évoquée dans une étude menée par Dubey (2009). Il faisait état d'une étude au cours de laquelle de l'ADN de *Toxoplasma gondii* avait été retrouvé sur quatre des dix laits analysés par PCR et une sérologie avait permis la détection d'anticorps sur 91 des 117 échantillons de lait prélevés.

De plus, toujours d'après Reynal (2004), *Toxoplasma gondii* pourrait être isolé dans les fluides corporels comme la salive, les larmes, l'urine, les sécrétions vaginales mais leur rôle dans une éventuelle transmission n'a pas été prouvé. De même, le parasite pourrait être transitoirement mis en évidence dans le sperme de bélier mais là encore, cette voie d'excrétion ne semble pas majeure pour la contamination des brebis (De Moraes *et al.*, 2010).

5. Description des performances des tests diagnostiques

Pour la détection de *Toxoplasma gondii*, différentes méthodes d'analyses peuvent être utilisées. On distingue les méthodes de diagnostic direct comme l'histologie, l'IHC et la PCR de méthodes indirectes telles que l'immunofluorescence indirecte (Ifat), l'Elisa, le Western Blot, le test d'agglutination modifié (MAT), le test d'agglutination au latex (LAT) et le test d'hémagglutination indirecte (IHA).

6. conclusion

La toxoplasmose est une parasitose qui a pour principal réservoir le chat. Chez les petits ruminants, ce parasite est responsable d'avortement lorsque la contamination survient en fin de gestation. Par ailleurs, il peut donner lieu à des formes subcliniques suite à la formation de kystes dans les tissus. Cependant, il est à noter qu'un animal infecté sera par la suite immunisé.

Les muscles squelettiques, le cerveau et le cœur sont les échantillons à privilégier lors de la recherche de *Toxoplasma gondii* et la multiplication de ces échantillons augmente les chances de retrouver le parasite.

Enfin, la PCR est la méthode la plus sensible mais l'Elisa donne de bons résultats lors de stades précoces de la maladie.

2. Les facteurs non biologiques :

Ils représentent sans doute une fraction importante des avortements, mais leur nature est rarement décelée : nous envisagerons donc le problème pour l'ensemble des espèces.

2.1. Les facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques peuvent intervenir soit par des mutations géniques létales, soit par des anomalies chromosomiques.

2.1.1. Les mutations géniques létales :

Sont généralement associées à une morpho dysplasie, dominante ou récessive. On connaît plus de 10 facteurs létaux chez les ovins.

2.1.2. Les anomalies chromosomiques :

Sont fréquentes chez tous les mammifères, de l'ordre de 20 à 25% des fécondations selon les espèces et les circonstances.

Elles sont le plus souvent responsables de mortalité embryonnaire précoce, dont le seul symptôme est généralement un allongement de l'inter œstrus.

2.2. Les facteurs endocriniens

Les déficits endocriniens, particulièrement oestro-progesteroniques, peuvent entraîner des avortements, et surtout la mortalité embryonnaire par trouble de nidation : ces déficits endocriniens sont souvent la conséquence de déséquilibres nutritionnels. Mais un déficit endocrine grave concomitant d'un avortement ou de mortalité embryonnaire n'en est pas forcément l'origine : il peut n'être que le témoin de la mort du conceptus pour toute autre cause n'entraînant pas un rejet immédiat : la sécrétion endocrine de l'unité fœtus-placentaire est alors perturbée.

2.3. Les facteurs physiques :

Les traumatismes, les stress (frayeur, poursuite), le refroidissement brutal sont parfois inévitables à l'origine d'avortement. Leur rôle doit être considéré avec quelque réserve et après une recherche attentive des autres facteurs. Certaines vaccinations (fièvre aphteuse) peuvent

entraîner quelque cas d'avortement (très rares en comparaison avec le nombre de sujets vaccinés) si d'avortement chez la brebis, par des mécanismes différents. (M. Fontaine -1992).

2.4. Les facteurs nutritionnels :

Les besoins nutritionnels de la gestation sont surtout élevés au cours du dernier quart de la gravité. On observe aisément, tant sur le plan clinique qu'expérimental, les relations entre la mortalité embryonnaire et les déséquilibres, nutritionnels (déficits en protéines, phosphore, vitamine A et E principalement, mais aussi trouble de l'assimilation, parasitisme...) : ces déficits agissent souvent par réduction des sécrétions endocrines.

Les rôles des déséquilibres nutritionnels sur les avortements fœtaux pressenti par les observations cliniques et la fréquence des examens de laboratoire négative, est cependant plus difficile à établir expérimentalement. A partir du 2^{ème} tiers de gestation, la survie fœtale devient prioritaire et l'organisme maternel s'épuise jusqu'à l'extrême pour l'assurer.

2.5. Les facteurs toxiques :

Divers médicaments ou toxines peuvent provoquer l'avortement en réveillant la contractilité utérine ou toxicité fœtale. Certains parasitocides (phénothiazine chez la brebis), les betteraves gelées, même après cuisson, les nitrates et nitrite en excès, ont été suspects. Les œstrogènes ne sont abortifs qu'avant la nidation : les corticoïdes, en fin de gestation, jouent un rôle spécifique sur le déclenchement du part. (M. Fontaine-1992).

Références bibliographique

Références bibliographique

ALSALEH A, PELLERIN J-L, RODOLAKIS A, LARRAT M, COCHONNEAU D, BRUYAS J-F, *et al.* (2011). Detection of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in oviducts and uterine flushing media and in genital tract tissues of the non pregnant goat. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, **34**, 355–360.

ANTONIAZZI, A. Q., WEBB, B. T., ROMERO, J. J., ASHLEY, R. L., SMIRNOVA, N. P., HENKES, L. E., BOTT, R. C., OLIVEIRA, J. F., NISWENDER, G. D., BAZER, F. W. et HANSEN, T. R., 2013. Endocrine Delivery of Interferon Tau Protects the Corpus Luteum from Prostaglandin F2 Alpha-Induced Luteolysis in Ewes. *Biology of Reproduction*. 2013. Vol. 88, n° 6, pp. 1-12.

ARQUIÉ M. (2006). Investigation des causes abortives dans trois élevages ovins laitiers du bassin de Roquefort. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 121 p.

ARRICAU BOUVERY N, SOURIAU A, LECHOPIER P, RODOLAKIS A. (2003). Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. *Vet. Res.*, **34**, 423-433.

AYAD, A., SOUSA, N. M., HORNICK, J. L., TOUATI, K., IGUER-OUADA, M. et BECKERS, J. F., 2006. Endocrinologie de la gestation chez la vache : signaux embryonnaires, hormones et protéines placentaires. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2006. Vol. 150, pp. 212-226.

BARONE, R., 2001. *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4. Splanchnologie II. Appareil uro-génital. Foetus et ses annexes. Péritoine et topographie abdominale. 3ème édition.* Paris : Vigot.

BONNES, G., DESCLAUDE, J., DROGOUL, C., GADOUD, R., JUSSIAU, R., LE LOC'H, A., MONTMEAS, L. et ROBIN, G., 1988. *Reproduction des mammifères d'élevage.* Paris : Editions Foucher.

BROADDUS CC, LAMM CG, KAPIL S, DAWSON L, HOLYOAK GR. (2009). Bovine viral diarrhoea virus abortion in goats housed with persistently infected cattle. *Vet. Pathol.*, **46**, 45-53.

BUXTON D, MALEY SW, WRIGHT SE, RODGER S, BARTLEY P, INNES EA. (2007). *Toxoplasma gondii* and ovine toxoplasmosis: new aspects of an old story. *Vet. Parasitol.*, **149**, 25–28.

CASTONGUAY, F., 2012. *La reproduction chez les ovins* [en ligne]. [Consulté le 9 mai 2017]. Disponible à l'adresse :

- CENCI-GOGA BT, CIAMPELLI A, SECHI P, VERONESI F, MORETTA I, CAMBIOTTI V, *et al.* (2013). Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* in sheep in Grosseto district, Tuscany, Italy. *BMC Vet. Res.*, **9**, 25.
- CHAN, J. S. D., ROBERTSON, H. A. et FRIESEN, H. G., 1976. The Purification and Characterization of Ovine Placental Lactogen. *Endocrinology*. 1976. Vol. 98, n° 1, pp. 65-76.
- CHARPIGNY, G., REINAUD, P., HUET, J. C., GUILLOMOT, M., CHARLIER, M., PERNOLLET, J. C. et MARTAL, J., 1988. High homology between a trophoblastic protein (trophoblastin) isolated from ovine embryo and α -interferons. *Federation of European Biochemical Societies Letters*. 1988. Vol. 228, n° 1, pp. 12-16.
- CLARKE, F. M., MORTON, H., ROLFE, B. E. et CLUNIE, G. J. A., 1980. Partial characterisation of early pregnancy factor in the sheep. *Journal of Reproductive Immunology*. 1980. Vol. 2, n° 3, pp. 151-162.
- CORDOBA, M. C., SARTORI, R. et FRICKE, P. M., 2001. Assessment of a Commercially Available Early Conception Factor (ECF) Test for Determining Pregnancy Status of Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*. 2001. Vol. 84, n° 8, pp. 1884-1889.
- COURCOUL A, MONOD H, NIELEN M, KLINKENBERG D, HOGERWERF L, BEAUDEAU F, *et al.* (2011). Modelling the effect of heterogeneity of shedding on the within herd *Coxiella burnetii* spread and identification of key parameters by sensitivity analysis. *J. Theor. Biol.*, **284**, 130-141.
- DE CREMOUX R, ROUSSET E, TOURATIER A, AUDUSSEAU G, NICOLLET P, RIBAUD D, *et al.* (2012). *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **64**, 120-122.
- DENAMUR, R., 1974. Facteurs lutéotrophiques chez la brebis. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*. 1974. Vol. 14, pp. 195–204.
- DIJKSTRA F, VAN DER HOEK W, WIJERS N, SCHIMMER B, RIETVELD A, WIJKMANS CJ, VELLEMA P, SCHNEEBERGER P-M. (2012). The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **64**, 3-12.
- DISKIN, M. G. et MORRIS, D. G., 2008. Embryonic and Early Foetal Losses in Cattle and Other Ruminants. *Reproduction in Domestic Animals*. 2008. Vol. 43, pp. 260-267.

DUBEY JP, HILL DE. (2008). Toxoplasmosis, in: Kahn, C.M., Line, S. (Éd.), *Le Manuel Vétérinaire Merck.*, MERCK and CO., INC. WHITEHOUSE STATION, N.J., U.S.A., p. 547-549.

DUBEY JP. (2009). Toxoplasmosis in sheep--the last 20 years. *Vet. Parasitol.* **163**, 1- 14.

DUDOUE, C., 2016. *La production du mouton. 4ème édition.* Paris : Editions France Agricole.

EDEY, T. N., 1967. Early Embryonic Death and Subsequent Cycle Length in the Ewe. *Journal of Reproduction and Fertility.* 1967. Vol. 13, n° 3, pp. 437-443.

EYER G, TIGNON M, DEPLANCHE M, ANNE S, PLEINECASSAGNE F, AUSSAVY M, CAY A-B, SCHELCHER F. (2012). Actualités sur la Border Disease (BD) en France : données épidémiologiques et premiers essais sur l'intérêt des vaccins BVD dans la prévention de la BD. In : *Journées Nationales GTV.* Nantes, 23-25 Mai 2012, SNGTV, Paris, 395-400.

FARIN, C. E., IMAKAWA, K., HANSEN, T. R., MCDONNELL, J. J., MURPHY, C. N., FARIN, P. W. et ROBERTS, R. M., 1990. Expression of Trophoblastic Interferon Genes in Sheep and Cattle. *Biology of Reproduction.* 1990. Vol. 43, n° 2, pp. 210-218.

FARIN, C. E., IMAKAWA, K., HANSEN, T. R., MCDONNELL, J. J., MURPHY, C. N., FARIN, P. W. et ROBERTS, R. M., 1990. Expression of Trophoblastic Interferon Genes in Sheep and Cattle. *Biology of Reproduction.* 1990. Vol. 43, n° 2, pp. 210-218.

FATET, A., LEOEUF, B., FRERET, S., DRUART, X., BODIN, L., CAILLAT, H., DAVID, I., PALHIÈRE, I., BOUÉ, P. et LAGRIFFOUL, G., 2008. L'insémination dans les filières ovines et caprines. *Rencontres Recherches Ruminants.* 2008. Vol. 15, pp. 355-358.

GARCÍA-PÉREZ AL, MINGUIJÓN E, BARANDIKA JF, ADURIZ G, POVEDANO I, JUSTE RA, *et al.* (2009). Detection of Border disease virus in fetuses, stillbirths, and newborn lambs from natural and experimental infections. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **21**, 331-337.

GDS Creuse Janvier 2004

26, rue Alexandre GUILLON – BP 201 – 23004 Guéret cedex – Tel : 05 55 52 53 86 – Fax : 05 55 52 68 43 – www.gdscreuse.fr

GHAFFARI LALEH, V., GHAFFARI LALEH, R., PIRANY, N. et MOGHADASZADEH AHRABI, M., 2008. Measurement of EPF for detection of cow pregnancy using rosette inhibition test. *Theriogenology.* 2008. Vol. 70, n° 1, pp. 105-107.

GLOR SB, EDELHOFER R, GRIMM F, DEPLAZES P, BASSO W. (2013). Evaluation of a commercial ELISA kit for detection of antibodies against *Toxoplasma gondii* in serum, plasma and meat juice from experimentally and naturally infected sheep. *Parasit Vectors.*, **6**, 85.

GODKIN, J. D., BAZER, F. W., MOFFATT, J., SESSIONS, F. et ROBERTS, R. M., 1982. Purification and properties of a major, low molecular weight protein released by the trophoblast of sheep blastocysts at Day 13–21. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982. Vol. 65, n° 1, pp. 141-150.

GUTIERREZ J, O'DONOVAN J, WILLIAMS E, PROCTOR A, BRADY C, MARQUES PX, *et al.* (2010). Detection and quantification of *Toxoplasma gondii* in ovine maternal and foetal tissues from experimentally infected pregnant ewes using real-time PCR. *Vet. Parasitol.*, **172**, 8-15.

GUTIERREZ J, WILLIAMS EJ, O'DONOVAN J, BRADY C, PROCTOR AF, MARQUES PX, *et al.* (2011). Monitoring clinical outcomes, pathological changes and shedding of *Chlamydophila abortus* following experimental challenge of periparturient ewes utilizing the natural route of infection. *Vet. Microbiol.*, **147**, 119-126.

HALOS L, THÉBAULT A, AUBERT D, THOMAS M, PERRET C, GEERS R, *et al.* (2010). An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. *Int. J. Parasitol.*, **40**, 193–200.

HANDWERGER, S., MAURER, W., BARRETT, J., HURLEY, T. et FELLOWS, R. E., 1974. Evidence for Homology Between Ovine and Human Placental Lactogens. *Endocrine Research Communications*. 1974. Vol. 1, n° 4, pp. 403-413.

HANSEN, P. J., ANTHONY, R. V., BAZER, F. W., BAUMBACH, G. A. et ROBERTS, R. M., 1985. In Vitro Synthesis and Secretion of Ovine Trophoblast Protein-1 during the Period of Maternal Recognition of Pregnancy. *Endocrinology*. 1985. Vol. 117, n° 4, pp. 1424-1430.

HENDERSON, D. C. et ROBINSON, J. J., 2007. Chapter 7 : The Reproductive Cycle and its Manipulation. In : *Diseases of Sheep*. Fourth Edition. I.D Aitken. pp. 43-53.

http://www.cepoq.com/admin/useruploads/files/la_reproduction_chez_les_ovins_2012.pdf

HURTADO A, SANCHEZ I, BASTIDA F, MINGUIJÓN E, JUSTE RA, GARCÍA-PÉREZ AL. (2009). Detection and quantification of pestivirus in experimentally infected pregnant ewes and their progeny. *Viol. J.*, **6**, 189.

IMAKAWA, K., ANTHONY, R. V., KAZEMI, M., MAROTTI, K. R., POLITES, H. G. et ROBERTS, R. M., 1987. Interferon-like sequence of ovine trophoblast protein secreted by embryonic trophectoderm. *Nature*. 1987. Vol. 330, n° 6146, pp. 377-379.

LAMMING, G. E., WATHES, D. C., FLINT, A. P. F., PAYNE, J. H., STEVENSON, K. R. et VALLET, J. L., 1995. Local action of trophoblast interferons in suppression of the development of oxytocin and oestradiol receptors in ovine endometrium. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1995. Vol. 105, n° 1, pp. 165-175.

LENZKO H, MOOG U, HENNING K, LEDERBACH R, DILLER R, MENGE C, *et al.* (2011). High frequency of chlamydial co-infections in clinically healthy sheep flocks. *BMC Vet. Res.*, **7**, 29.

LIVINGSTONE M, WHEELHOUSE N, MALEY SW, LONGBOTTOM D. (2009). Molecular detection of *Chlamydia abortus* in post-abortion sheep at oestrus and subsequent lambing. *Vet. Microbiol.*, **135**, 134-141.

MALPAUX, B., ROBINSON, J. E., WAYNE, N. L. et KARSCH, F. J., 1989. Regulation of the onset of the breeding season of the ewe: importance of long days and of an endogenous reproductive rhythm. *Journal of Endocrinology*. 1989. Vol. 122, n° 1, pp. 269-278.

MALPAUX, B., VIGUIÉ, C., THIÉRY, J.C. et CHEMINEAU, P., 1996. Contrôle photopériodique de la reproduction. *INRA Productions Animales*. 1996. Vol. 9, n° 1, pp. 9-23.

MARHUENDA C. (2006). Etude des avortements d'origine infectieuse (Fièvre Q, Chlamydie, Toxoplasmose) chez les petits ruminants en vue d'établir un protocole diagnostique dans le département des Deux-Sèvres., Thèse Méd. Vét., Nantes, 116 p.

MARTAL, J. et DJIANE, J., 1975. Purification of a lactogenic hormone in sheep placenta. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1975. Vol. 65, n° 2, pp. 770-778.

MARTAL, J., DJIANE, J. et DUBOIS, M. P., 1977. Immunofluorescent localization of ovine placental lactogen. *Cell and Tissue Research*. 1977. Vol. 184, n° 4, pp. 427-433.

MARTAL, J., LACROIX, M. C., LOUDES, C., SAUNIER, M. et WINTENBERGERTORRÈS, S., 1979. Trophoblastin, an antiluteolytic protein present in early pregnancy in sheep. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1979. Vol. 56, n° 1, pp. 63-73.

MARTÍN-ATANCE P, LEÓN L, CANDELA M.G. (2012). Serology as an Epidemiological Tool for *Salmonella Abortusovis* Surveillance in the Wild-Domestic Ruminants Interface, *Salmonella*

– A Diversified Superbug, Kumar Y (Éd.), ISBN : 978-953-307-781-9, InTech. [En ligne]. [http://cdn.intechweb.org/pdfs/26467.pdf]. Consulté le 26/07/14.

MONTMEAS, L., LEBORGNE, M.C., TANGUY, J-M., FOISSEAU, J-M., SELIN, I., VERGONZANNE, G. et WIMMER, E., 2013. *Reproduction des animaux d'élevage*. 3^o édition. Dijon : Educagri Editions.

MOOR, R. M. et ROWSON, L. E. A., 1966. Local Uterine Mechanisms Affecting Luteal Function in the Sheep. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1966. Vol. 11, n° 2, pp. 307-310.

MORENO B, COLLANTES-FERNÁNDEZ E, VILLA A, NAVARRO A, REGIDOR CERRILLO J, ORTEGA-MORA LM. (2012). Occurrence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* infections in ovine and caprine abortions. *Vet. Parasitol.*, **187**, 312-318.

MORGAN, G., WOODING, F. B. P. et GODKIN, J. D., 1993. Localization of bovine trophoblast protein-1 in the cow blastocyst during implantation : An immunological cryoultrastructural study. *Placenta*. 1993. Vol. 14, n° 6, pp. 641-649.

MORTON, H., 1984. Early Pregnancy Factor (EPF): A Link between Fertilization and Immunomodulation. *Australian Journal of Biological Sciences*. 1984. Vol. 37, n° 6, pp. 393-408.

MORTON, H., CAVANAGH, A. C., ATHANASAS-PLATIS, S., QUINN, K. A. et ROLFE, B. E., 1992. Early pregnancy factor has immunosuppressive and growth factor properties. *Reproduction, Fertility and Development*. 1992. Vol. 4, n° 4, pp. 411-422.

NAVARRO JA, GARCÍA DE LA FUENTE JN, SÁNCHEZ J, MARTÍNEZ CM, BUENDÍA AJ, GUTIÉRREZ-MARTÍN CB, *et al.* (2004). Kinetics of infection and effects on the placenta of *Chlamydophila abortus* in experimentally infected pregnant ewes. *Vet. Pathol.*, **41**, 498-505.

NAVARRO JA, ORTEGA N, BUENDIA AJ, GALLEGO MC, MARTÍNEZ CM, CARO MR, *et al.* (2009). Diagnosis of placental pathogens in small ruminants by immunohistochemistry and PCR on paraffin-embedded samples. *Vet. Rec.*, **165**, 175-178.

NAVARRO JA, ORTEGA N, BUENDIA AJ, GALLEGO MC, MARTÍNEZ CM, CARO MR, *et al.* (2009). Diagnosis of placental pathogens in small ruminants by immunohistochemistry and PCR on paraffin-embedded samples. *Vet. Rec.*, **165**, 175-178.

NIETFELD JC. (2008). Avortement chez les grands animaux, *in* : Kahn, C.M., Line, S. (Éd.), *Le Manuel Vétérinaire Merck.*, MERCK and CO., INC. WHITEHOUSE STATION, N.J., U.S.A., p. 1101-1104.

OLIVEIRA, J. F., HENKES, L. E., ASHLEY, R. L., PURCELL, S. H., SMIRNOVA, N. P., VEERAMACHANENI, D. N. R., ANTHONY, R. V. et HANSEN, T. R., 2008. Expression of Interferon (IFN)-Stimulated Genes in Extrauterine Tissues during Early Pregnancy in Sheep Is the Consequence of Endocrine IFN- τ Release from the Uterine Vein. *Endocrinology*. 2008. Vol. 149, n° 3, pp. 1252-1259.

PARDON P, SANCHIS R, MARLY J, LANTIER F, PÉPIN M, POPOFF M. (1988). [Ovine salmonellosis is caused by *Salmonella abortus ovis*]. *Ann. Rech. Vet.* **19**, 221-235.

REYNAL J-A. (2004). Etude sérologique de maladies abortives non règlementées chez les isards et les ovins de la réserve de chasse et de faune sauvage d'Orlu., Thèse Méd. Vét., Toulouse, 202 p.

ROBERTS, R. M., 1989. A Novel Group of Interferons Associated with the Early Ovine and Bovine Embryo. *Journal of Interferon Research*. 1989. Vol. 9, n° 4, pp. 373-378.

ROBERTS, R. M., CROSS, J. C. et LEAMAN, D. W., 1992. Interferons as Hormones of Pregnancy. *Endocrine Reviews*. 1992. Vol. 13, n° 3, pp. 432-452.

ROBERTS, R. M., EALY, A. D., ALEXENKO, A. P., HAN, C. -S. et EZASHI, T., 1999. Trophoblast Interferons. *Placenta*. 1999. Vol. 20, n° 4, pp. 259-264.

ROMERO, J. J., ANTONIAZZI, A. Q., NETT, T. M., ASHLEY, R. L., WEBB, B. T., SMIRNOVA, N. P., BOTT, R. C., BRUEMMER, J. E., BAZER, F. W., ANTHONY, R. V. et HANSEN, T. R., 2015. Temporal Release, Paracrine and Endocrine Actions of Ovine Conceptus Derived Interferon-Tau During Early Pregnancy. *Biology of Reproduction*. 2015. Vol. 93, n° 6.

SANCHIS R, PARDON P. (1984). Infection expérimentale de la brebis avec *Salmonella abortus ovis* : influence du stade de gestation. *Ann Rech Vét.*, **15**, 97-103.

SANTOS, J. E. P, THATCHER, W. W, CHEBEL, R. C, CERRI, R. L. A et GALVÃO, K. N, 2004. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Animal Reproduction Science*. 2004. Vol. 82-83, pp. 513-535.

SHORT, R. V., 1969. Implantation of the maternal recognition of pregnancy. In : *Fœtal Autonomy*. J. & A. Churchill Ltd. London : G. E. W. Wolstenholme, Maeve O'Connor. pp. 2-26. CIBA Foundation Symposium.

SPENCER, T. E. et BAZER, F. W., 1996. Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor and oxytocin receptor genes in the ovine endometrium. *Endocrinology*. 1996. Vol. 137, n° 3, pp. 1144-1147

SPENCER, T. E., JOHNSON, G. A., BAZER, F. W. et BURGHARDT, R. C., 2004. Implantation mechanisms: insights from the sheep. *Reproduction*. 2004. Vol. 128, n° 6, pp. 657-668.

STORMOEN M, THARALDSEN J, HOPP P. (2012). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in Norwegian dairy goats. *Acta Vet. Scand.*, **54**, 75.

VAILLANCOURT, D. et LEFEBVRE, R., 2003. La gestion de la reproduction chez les petits ruminants : Le contrôle du cycle oestral. *Le Médecin Vétérinaire du Québec*. 2003. Vol. 33, pp. 1 2.

VAN DEN BROM R, VAN ENGELEN E, LUTTIKHOLT S, MOLL L, VAN MAANEN K, VELLEMA P. (2012). *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples from dairy goat and dairy sheep farms in The Netherlands in 2008. *Vet. Rec.*, **170**, 310.

VAN DER HOEK W, MORROY G, RENDERS NHM, WEVER PC, HERMANS MHA, LEENDERS ACAP, SCHNEEBERGER P-M. (2012 a). Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **984**, 329-364.

VAN DER HOEK W, SCHNEEBERGER P-M, OOMEN T, WEGDAM-BLANS M-C, DIJKSTRA F, NOTERMANS D-W, BIJLMER H-A, GROENEVELD K, WIJKMANS C-J, RIETVELD A, KAMPSCHREUR L-M, VAN DUYNHOVEN Y. (2012 b). Shifting priorities in the aftermath of a Q fever epidemic in 2007 to 2009 in the Netherlands : from acute to chronic infection. [en ligne].

[file:///C:/Users/Marie/Downloads/Q%20Fever%20van%20der%20Hoek%202012%20(1).pdf]. Consulté le 27/07/14.

WARREN, W. C., LIANG, R., KRIVI, G. G., SIEGEL, N. R. et ANTHONY, R. V., 1990. Purification and structural characterization of ovine placental lactogen. *Journal of Endocrinology*. 1990. Vol. 126, n° 1, pp. 141-149.

WILMUT, I., SALES, D. I. et ASHWORTH, C. J., 1986. Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1986. Vol. 76, n° 2, pp. 851-864.

WOODING, F. B. P., 1992. The synepitheliochorial placenta of ruminants : Binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta*. 1992. Vol. 13, n° 2, pp. 101-113.

WOODING, F. B. P., MORGAN, G. et ROBERTS, R. M., 1991. Quantitative immunogold ultracyromicrotome studies of the distribution of periimplantation proteins in the sheep. *Cell and Tissue Research*. 1991. Vol. 265, n° 1, pp. 83-93.

ZARROUK, A., REMY, B., DRION, P. V., DESBULEUX, H. et BECKERS, J. F., 1998. Endocrinologie de la gestation chez les ruminants : les protéines placentaires. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 1998. N° 142, pp. 171-184.

ZARROUK, A., REMY, B., DRION, P. V., DESBULEUX, H. et BECKERS, J. F., 1998. Endocrinologie de la gestation chez les ruminants : les protéines placentaires. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 1998. N° 142, pp. 171-184.