



Institut des  
Sciences  
Vétérinaires- Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du  
**Diplôme de Docteur Vétérinaire**

***Etude bibliographique sur la néosporose chez les ruminants***

Présenté par :

**BERREZEL NASSIM  
&  
TALEB MOHAMMED AMINE**

Devant le jury :

|                       |             |     |           |
|-----------------------|-------------|-----|-----------|
| <b>Présidente :</b>   | BOUGUESSA A | MCB | ISV BLIDA |
| <b>Examinatrice :</b> | OUAKLI N    | MCB | ISV BLIDA |
| <b>Promoteur :</b>    | SALHI O     | MCA | ISV BLIDA |

**Année universitaire : 2020/2021**

# **Remerciements**

Enfin, nous y voici ! Quelle aventure ... Un Mémoire, est un travail de longue haleine, un défi que l'on se donne à soi-même. Mais c'est surtout une formidable histoire de relations, de rencontres et d'amitiés. La pratique de la recherche scientifique vous place souvent face à des questionnements intellectuels et des obstacles techniques. Les solutions se sont imposées par le fruit des multiples contacts que nous avons eu l'occasion de créer avec nombre de personnes passionnées. Cette période d'études de médecine vétérinaire aura été probablement l'un des meilleurs chapitres de nos vies. J'aimerais remercier celles et ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont participé à son écriture.

Mes remerciements particuliers s'adressent à notre encadreur, DR SALHI OMAR qui a toujours été de bons conseils pour nous faire évoluer et pour la confiance qu'il nous a témoignée en acceptant de diriger notre travail de fin d'études, le soutien et les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de ce parcours de recherches et pour tous les efforts qu'il a fait pour que nous puissions réaliser ce travail. Nous avons été particulièrement touchés par la priorité qu'il n'a jamais cessé d'accorder à nos multiples sollicitations malgré ses nombreuses obligations. Il nous a conseillé et soutenu depuis le début. Travailler avec lui fut une expérience passionnante.

Nous souhaitons également remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail et pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture de ce mémoire et à l'élaboration de leurs rapports.

Nous remercions BOUGUESSA A d'avoir accepté de présider ce jury ainsi que le Dr OUAKLI N pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et notre profonde considération. Un grand merci pour vous.

Nous remercions tous ceux et celles qui m'ont aidé par leurs encouragements, leurs aides, leurs conseils et leurs contributions à la réalisation de ce travail.

## **Dédicace**

*Je dédie ce travail à mes chères parents mon papa « el patron » et ma douce maman « Zilwach » et ma chère sœur « FARAH » et toute la famille « BERREZEL » et « HABITA » et mon chère Binôme « TALEB MED AMINE » et mes chers amis que je considère comme mes frères « RACHAD et ABDESALAM et RIADH et TOM CRUISE » et mes chères amies « MYRA et CHAIMA et MAYA » et mes proches « MUSTAPHA » et « MINA et ses enfants ».*

**BERREZEL NASSIM**

*Je dédie ce travail à mon père « MAYOUF » et ma chère mère « SALIHA » et mes frères et sœurs et toute ma famille et mon chère Binôme « BERREZEL NASSIM ».*

**TALEB MED AMINE**

## **Résumé**

*Neospora caninum* est un protozoaire appartenant au groupe des coccidies, il est très proche sur le plan structural de *Toxoplasma gondii*. La *néosporose* est le nom de la maladie causée par *Neospora caninum*. Ce parasite a été à l'origine décrit chez le chien dont il est responsable de paralysie, d'atteintes neurologiques sévères et de mortalité. Le chien est l'hôte définitif de ce nouveau protozoaire.

Notre étude consiste à décrire le *Neospora caninum* à travers une synthèse bibliographique en se basant principalement sur les aspects épidémiologiques .

En effet, il a un rôle important dans la dissémination de la maladie chez les bovins qui sont les hôtes intermédiaires avec d'autres espèces animales. L'infestation des bovins se fait après ingestion des oocystes éliminés par le chien à la suite d'une phase sexuée du parasite dans le tube digestif de ce dernier. Les vaches ne présente aucun symptôme , le seul signe clinique chez les bovins adultes se traduit par l'avortement, le plus souvent entre 4 et 6 mois de gestation par contre chez le veau, elle se traduit soit par des troubles neuromusculaires à la naissance, soit par un veau cliniquement sain mais un porteur chronique.

A l'heure actuelle, la néosporose est considérée, chez le bétail, comme une cause majeure d'avortement , à la différence de *T.gondii* la transmission transplacentaire de *Neospora caninum* persiste pendant plusieurs générations. La néosporose compte parmi les trois principaux agents responsables d'avortement infectieux chez les ruminants avec la Diarrhée Virale des Bovin et la fièvre Q.

**Mots clés :** Néosporose-Bovin-Parasite-Avortement.

## ملخص

*Neospora caninum* هي وحيدة الخلية تنتمي إلى مجموعة من الكوكسيديا، وهو قريب جدا من الناحية الهيكلية إلى التوكسوبلازما *Neosporosis*. هو اسم المرض الناجم عن *neosporea caninum*. تم وصف هذا الطفيلي في الأصل في الكلاب وهو مسؤول عن الشلل والأضرار العصبية الشديدة والوفيات. الكلب هو المضيف النهائي من هذا الجديد الأوالي. وجدت أكثر وأكثر في المزارع ولها دور هام في نشر المرض في الأبقار التي هي العائل الوسيط مع الأنواع الحيوانية الأخرى. يحدث غزو الماشية بعد ابتلاع الكيسات التي تم القضاء عليها من قبل الكلب بعد مرحلة جنسية من الطفيلي في الجهاز الهضمي لهذا الأخير. الأبقار لا تبدو مريضة، والعلامة السريرية الوحيدة في الماشية البالغة هي الإجهاض، وغالبا ما بين 4 و 6 أشهر من الحمل من ناحية أخرى في العجل، إما الاضطرابات العصبية والعضلية عند الولادة، أو العجل الذي ولد صحي سريريا ولكن الناقل المزمّن. في الوقت الحاضر، يعتبر *neosporosis* سببا رئيسيا للإجهاض في الماشية. على عكس *T. gondii*، يستمر انتقال *transplacental* من *neosporea caninum* لعدة أجيال *Neosporosis*. هو واحد من العوامل المسببة الرئيسية الثلاثة للإجهاض المعدية في الحيوانات المجترّة مع حمى BCD و Q. تتكون هذه الدراسة من تقديم عرض مفصل لطفيلي جديد هو *neosporea caninum* من خلال توليف بيليوغرافي يعتمد بشكل رئيسي على الجوانب الوبائية والانتشار.

**الكلمات الرئيسية:** *Neosporosis*-البقري-الطفيلي-الإجهاض.

## ***Abstract***

Neospora caninum is a protozoan belonging to the group of coccidia, it is very close structurally to Toxoplasma gondii. Neosporosis is the name of the disease caused by Neospora caninum. This parasite was originally described in dogs and is responsible for paralysis, severe neurological damage and mortality. The dog is the definitive host of this new protozoan. It is found more and more in farms, it has an important role in the dissemination of the disease in cattle that are intermediate hosts with other animal species. The infestation of cattle occurs after ingestion of the oocysts eliminated by the dog following a sexual phase of the parasite in the digestive tract of the latter. Cows do not seem sick, the only clinical sign in adult cattle is abortion, most often between 4 and 6 months of gestation on the other hand in the calf, either neuromuscular disorders at birth, or a calf that was born clinically healthy but a chronic carrier. At present, neosporosis is considered a major cause of abortion in livestock. Unlike T. gondii, transplacental transmission of Neospora caninum persists for several generations. Neosporosis is one of the three main causative agents of infectious abortion in ruminants with BCD and Q fever.

This study consists in making a detailed presentation of a new parasite that is Neospora caninum by a bibliographic synthesis based mainly on epidemiological aspects and prevalence.

**Key words:** Neosporosis-Bovine-Parasite-Abortion.

# SOMMAIRE

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction :                                                                                                                     | 1  |
| CHAPITRE I : Étude bibliographique sur <i>Neospora caninum</i> , la néosporose, son épidémiologie et les moyens de lutte existants | 2  |
| I. <i>Neospora caninum</i> et la néosporose                                                                                        | 3  |
| I.1 Le parasite                                                                                                                    | 3  |
| I.1.1 Cycle de développement                                                                                                       | 3  |
| I.2 Pathogénie                                                                                                                     | 7  |
| I.3 Manifestations cliniques                                                                                                       | 9  |
| I.3.1 Chez les adultes,                                                                                                            | 9  |
| I.3.2 Chez les jeunes,                                                                                                             | 10 |
| I.3.2.1 Espèce équine                                                                                                              | 10 |
| I.3.2.2 Espèce canine                                                                                                              | 11 |
| I.4 La réponse immunitaire contre <i>Neospora caninum</i>                                                                          | 11 |
| I.5 Le diagnostic de la néosporose chez les bovins                                                                                 | 12 |
| I.5.1 Les méthodes directes                                                                                                        | 12 |
| I.5.1.1 L'histologie                                                                                                               | 12 |
| I.5.1.2 L'immunohistochimie                                                                                                        | 12 |
| I.5.1.3 La PCR (Polymerase Chain Reaction)                                                                                         | 13 |
| I.5.2 Les méthodes indirectes                                                                                                      | 14 |
| I.5.2.1 L'immunofluorescence indirecte (IFI)                                                                                       | 14 |
| I.5.2.2 La séroagglutination                                                                                                       | 15 |
| I.5.2.3 L'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)                                                                                | 15 |
| Chapitre II Épidémiologie de la néosporose bovine et moyens de lutte actuels                                                       | 18 |
| II. Épidémiologie de la néosporose bovine                                                                                          | 19 |
| II.1.1 Épidémiologie descriptive générale                                                                                          | 19 |
| II.1.2 Épidémiologie analytique                                                                                                    | 19 |
| II.1.2.1 Facteurs de risque                                                                                                        | 20 |
| III. Moyens de lutte actuelle et futurs                                                                                            | 21 |
| III.1 Les thérapeutiques possibles                                                                                                 | 21 |
| III.2 La vaccination est-elle envisageable ?                                                                                       | 22 |
| III.3 Mesures de contrôle sanitaire                                                                                                | 23 |
| III.3.1 Élimination des animaux séropositifs                                                                                       | 23 |

|                             |                                                      |    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|----|
| III.3.2                     | Transplantation embryonnaire .....                   | 23 |
| III.3.3                     | Élimination des avortons et placentas.....           | 24 |
| III.3.4                     | Élimination des chiens .....                         | 24 |
| III.4                       | Politique d'application des mesures sanitaires ..... | 24 |
| CONCLUSION                  | .....                                                | 27 |
| Références Bibliographiques | .....                                                | 28 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1</b> : Cycle de développement de <i>Neospora caninum</i> (Centré sur les bovins comme hôtes intermédiaires) ..... | 6  |
| <b>Figure 2</b> : Politique de lutte contre <i>Neospora caninum</i> en fonction de la situation dans l'élevage .....         | 26 |

## **Introduction :**

La néosporose bovine est une protozoose parasitaire à l'origine de symptômes nerveux sur les jeunes animaux, et surtout, d'avortements parfois épidémiques chez les adultes.

Le parasite et son implication dans les avortements bovins sont des découvertes récentes. Son pouvoir pathogène semble expliquer de nombreux cas d'avortement jusqu'alors inexpliqués.

Face aux pertes économiques causé par ce parasite, il faut une étude approfondie pour mieux le combattre.

Notre étude portera sur l'aspect épidémiologique les mesures de lutte , la répartition et l'impact de cette pathologie , l'importance de cette maladie provoquant les avortements chez les bovins ( notamment épidémique ) .

En conclusion , nous allons décrire la méthode d'application des mesure de lutte , quelques données épidémiologiques concernant le mode de transmission.

**CHAPITRE I : Étude bibliographique sur Neospora  
caninum, la néosporose, son épidémiologie et les  
moyens de lutte existants**

# I. Neospora caninum et la néosporose

## I.1 Le parasite

Le parasite *Neospora caninum* est un parasite protozoaire du groupe des Apicomplexa, responsable d'avortements chez les bovins. Apparenté aux coccidies, il a un cycle de développement comprenant un ou des hôtes définitifs et de nombreux hôtes intermédiaires (**Dubey et Lindsay 1996 ; Brugère-Picoux et al. 1998 ; Chermette et Marquer 2000 a**). Isolé pour la première fois d'un jeune chiot en 1984 par Bjerkas, il a été formellement nommé et différencié en 1988 par Dubey (**Dubey et Lindsay 1996 ; Brugère-Picoux et al. 1998**). Tout d'abord reconnu comme parasite agent d'avortement et de syndrome parétique chez le chien, des organismes *Neospora*-like ont été isolés dans des avortons bovins dès 1989.

Ces organismes et *Neospora caninum* furent officiellement identifiés comme étant identiques en 1996 par Jardine (**Jardine 1996**). *Neospora caninum* est donc un apicomplexa. On retrouve dans ce groupe de protozoaires d'autres parasites connus parmi lesquels *Eimeria* sp, *Toxoplasma gondii* et *Sarcocystis neuronae*. On note une grande parenté entre *Toxoplasma gondii* et *Neospora caninum* notamment au stade tachyzoïte (**Speer et al. 1999**). Par ailleurs *Neospora* est retrouvé également dans l'espèce équine : il s'agit de *Neospora hughesi* qui a été différencié en 1996 (**Marsh et al. 1996 ; Marsh et al. 1999 ; Pronost et al. 2000**)

### I.1.1 Cycle de développement

*Neospora* a un cycle proche de *Toxoplasma*.

On connaît des hôtes intermédiaires (HI) : bovins, équins ; le parasite connaît à ce stade une multiplication asexuée de ces formes infestantes : les tachyzoïtes. On suppose qu'il existe un ou des hôtes définitifs (HD) chez le(s)quel(s) le parasite se multiplie de manière sexuée et donne des formes de dissémination :

les ookystes. Les formes isolées le plus fréquemment sont les tachyzoïtes. Ce sont les formes de dissémination du parasite à l'intérieur de l'organisme parasité. Puis ces tachyzoïtes s'enkystent pour donner des kystes intracellulaires à bradyzoïtes. Les ookystes sont les formes excrétées par un hôte définitif, qui permettent la dissémination dans le milieu extérieur

**(Lindsay et al. 1999 a)**. En 1998, Mc Allister a prouvé que le chien était un des hôtes définitifs de *Neospora caninum* **(McAllister et al. 1998 ; Lindsay et al. 1999 b)**. Depuis, cette notion d'HD a été soumise à controverse. En effet, les chiens qui excrétaient les ookystes avaient été soumis à un traitement immunosuppresseur (dexaméthasone). Et bien que qu'il semble que le chien soit réellement un HD de *Neospora caninum*, on ne sait pas à partir de quand, ni combien de temps les chiens vont être excréteurs **(Basso et al. 2001 ; Dijkstra et al. 2001)**.

Pour preuve, il demeure quand même difficile de faire excréter des ookystes par des chiens sains **(Bergeron et al. 2001 a)** . Parmi les hôtes intermédiaires du parasite, différentes espèces sont naturellement infectées **(Dubey et al. 1996)** parmi lesquelles les bovins, les équins **(Marsh et al. 1996)**, les canidés (à la fois hôtes définitifs supposés et hôtes intermédiaires), les ovins (un seul cas rapporté), les gerbilles qui sont utilisées comme modèle en laboratoire **(Dubey et al. 1996 ; Dubey et Lindsay 2000)**.

Par contre, de nombreuses infections expérimentales ont été produites chez les ovins **(McAllister et al. 1996 a)**, les caprins, les souris, le raton laveur **(Dubey et Lindsay 1996)**, et le chat **(Dubey et Lindsay 1989)**.

Concernant un éventuel danger zoonotique, en comparant avec *Toxoplasma gondii*, Barr et al **(Barr et al. 1994 a)** ont réussi à infecter expérimentalement des primates (non humains) ; un groupe a été inoculé par des tachyzoïtes in utero, l'autre par voie intraveineuse. On retrouvait les lésions histologiques sur les fœtus et les placentas. On note que ces voies d'inoculation ne décrivent pas une possibilité « naturelle ». Cependant une étude anglaise **(Graham et al. 1999)** a repris l'étude sérologique de sérums tout venants et de sérums d'agriculteurs (population jugée à risque).

Dans les deux populations, on observe une forte séropositivité vis-à-vis de *T. gondii* et uniquement un bruit de fond de séropositivité à *N. caninum*. Ainsi l'éventuel pouvoir zoonotique du parasite semble relativement faible.

Les dernières données épidémiologiques permettent de proposer le cycle de *Neospora caninum* présenté dans la figure 1.

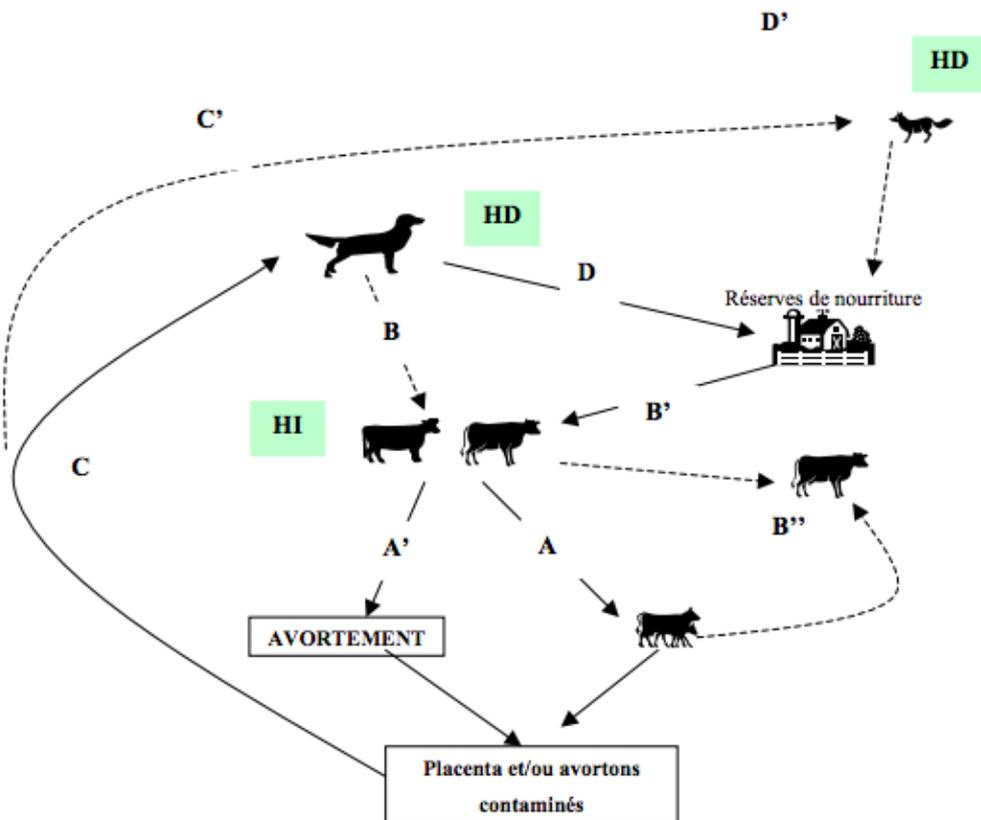
Il demeure beaucoup d'inconnues concernant le cycle de développement et l'épidémiologie du parasite **(McAllister 1999)**. Ainsi on peut supposer que *Neospora* a un cycle sauvage avec pour hôte définitif des carnivores comme le coyote **(Lindsay et al. 1996)**, le renard **(Buxton et al. 1997 ; Lindsay et al. 2001)** et le dingo **(Barber et al. 1997)**. Récemment,

des études sur le renard prouvent un peu plus son implication possible dans un cycle sauvage (**Schaes et al. 2001**).

La participation des mustélidés, qui pouvaient faire partie de ces HD sauvages, a été définitivement exclue du cycle de Neospora (**McAllister et al. 1999**). De nombreuses espèces d'oiseaux ont été testées et un seul colombiforme a développé expérimentalement une multiplication des tachyzoïtes, mais après inoculation intra péritonéale (**McGuire et al. 1999**).

Une tentative d'inoculation par voie naturelle (per os) n'a donné aucune contamination des oiseaux inoculés (**Baker et al. 1995**). On semble donc pouvoir éliminer un risque de passage aviaire de Neospora caninum. D'autre part, on ne connaît pas la résistance des ookystes de Neospora sp. dans le milieu extérieur.

Or comme le font remarquer (**Bowie et al. 1997**) en 1997 pour Toxoplasma, organisme proche de Neospora, on retrouve fréquemment des tachyzoïtes ou des ookystes dans l'eau et des denrées alimentaires contaminées par des excréments d'hôtes définitifs (chat par exemple). Pour Neospora, on suppose déjà un risque infectieux pour les denrées contaminées, mais il faut aussi penser à l'eau de boisson des animaux (**Anderson 2000**).



**Figure 1** : Cycle de développement de *Neospora caninum* (Centré sur les bovins comme hôtes intermédiaires)

A : transmission verticale de la mère à son veau.

A' : transmission verticale provoquant la mort du fœtus et l'avortement.

B : contamination horizontale des vaches et des jeunes veaux par l'hôte définitif (contact étroit) non prouvée.

B' : contamination horizontale par consommation de nourriture contaminée d'ookystes.

B'' : contamination horizontale entre bovins (ex : colostrum) (non prouvée).

C : contamination de l'hôte définitif par consommation de matériel infectant (avorton, placenta).

D : l'HD contamine les réserves alimentaires.

C'-D' : intervention d'un cycle sauvage (fortement supposée).

## I.2 Pathogénie

Les formes de résistance dans l'hôte sont les bradyzoïtes qui sont le plus souvent enkystés. La forme de contamination dans l'animal infecté, qui va permettre la « colonisation » de celui-ci, est le tachyzoïte.

C'est contre celui-ci que seront dirigés la majorité des agents de la réponse immunitaire. Les ookystes sont les formes qui résistent dans le milieu extérieur, ils peuvent être directement infectieux après sporulation comme De Marez et al. L'ont prouvé sur les veaux (**De Marez et al. 1999**). On se concentrera sur la pathogénie chez le bovin qui est le sujet de cette étude. 1. Voies de contamination Il est désormais admis qu'il existe 2 modes de transmission de Neospora : verticale (de mères à filles) (**Dubey et al. 1992 ; Barr et al. 1993**) et horizontale (par les ookystes) (**McAllister et al. 1998 ; Davison et al. 1999 b ; Hietala et Thurmond 1999**).

On reviendra plus loin sur les implications épidémiologiques de ces modes de transmission. Contamination horizontale Comme l'ont étudié De Marez et al. en 1999, les veaux ingèrent les ookystes qui sporulent dans le tube digestif libérant les tachyzoïtes, véritables formes infectieuses. Le niveau d'anticorps de type IgG1 et 2 augmentent dans les 2 à 4 semaines suivant l'ingestion comme après une réponse humorale normale. Deux mois et demi après, on retrouve des tachyzoïtes dans les organes habituellement atteints. Des foyers de nécrose se retrouvent dans le cœur, le système nerveux central (SNC), le foie, les reins. Les animaux sont alors séropositifs.

Il est important de noter qu'aucun cas de transmission horizontale chez l'adulte n'a, à ce jour, été prouvé malgré sa forte suspicion dans les cas d'avortements épidémiques. D'autre part, une contamination post natale via le colostrum contaminé fait partie de la contamination horizontale ou de la transmission verticale suivant les auteurs (**Uggla et al. 1998**). Elle n'a pour le moment été prouvée que par inoculation expérimentale de tachyzoïtes dans le colostrum.

**Transmission verticale :** Elle a été prouvée pour la première fois chez les bovins en 1992 par reproduction expérimentale de cette transmission (**Dubey et al. 1992**). C'est en 1996 que *Neospora caninum* a été identifié comme responsable d'avortements chez les bovins (dus à *Neospora* sp.) (**Bjorkman et al. 1996**). Au cours de la gestation, les concentrations en anticorps varient. (**Stenlund et al. 1999**) mettent en évidence de fortes concentrations d'anticorps au 4ème et au 8ème mois. Elles correspondent à des baisses de l'immunité chez la vache. Ainsi il peut y avoir une réactivation du parasite (ou une sensibilité accrue aux

infections extérieures) à ces périodes de la gestation. Les tachyzoïtes, alors de nouveau en dispersion, vont se diriger notamment vers le placenta et passer la barrière qu'il constitue pour contaminer le fœtus.

En 1996 déjà, ces variations de concentration en anticorps étaient reliées au risque d'avortement (**Pare et al. 1997**). Ainsi, le pic à 4 mois est préférentiellement associé à des avortements et celui observé à 8 mois entraînera plus d'animaux positifs sains. Une vache séropositive aura 3 fois plus de risque d'avorter qu'une vache saine. Toutefois il semble que la vache développe une immunité et qu'ainsi une vache positive a moins de chance d'avorter lors d'une réinfestation (et non une réactivation) (**McAllister et al. 2000**).

Cette transmission verticale est très efficace car dans près de 95 % des cas, la descendance d'une vache infestée est contaminée par *Neospora* (**Bjorkman et al. 1996 ; Pare et al. 1996 ; Pare et al. 1997 ; Brugère-Picoux et al. 1998**).

**Lésions** Les tachyzoïtes se développent dans les cellules de l'animal puis sont libérés à la faveur d'une destruction de celles-ci (**Dubey et Lindsay 1996**).

Ainsi on retrouve des foyers de nécrose non suppurative dans le tissu nerveux, le myocarde, les reins puis de manière moins fréquente dans le foie et les poumons (**Barr et al. 1994 b**). On retrouve alors des lésions non pathognomoniques de myocardite, pneumonie interstitielle, d'hépatite (**Anderson et al. 2000**).

Parfois les fœtus peuvent être momifiés. On peut aussi suspecter des mortalités en dessous de 3 mois de gestation et de la mortalité embryonnaire due à *Neospora* (**Anderson et al. 2000 ; Waldner et al. 2001**).

Le placenta des vaches positives ayant ou non avorté présente aussi des lésions de nécrose et parfois des tachyzoïtes sont mis en évidence dans ce tissu. Même si leur concentration semble faible (**Bergeron et al. 2000**), leur nombre semble suffisant pour induire une contamination chez le chien (**Dijkstra et al. 2001**).

### I.3 Manifestations cliniques

On se concentrera sur l'espèce bovine mais deux espèces fréquemment infectées naturellement seront développées : les espèces canine et équine.

#### Espèce bovine

*Neospora caninum* peut se retrouver chez les adultes et chez les jeunes animaux (**Dubey et Lindsay 1996 ; Anderson et al. 2000**). On ne sait toujours pas à ce jour si des adultes peuvent être contaminés par des ookystes.

#### I.3.1 Chez les adultes,

Les avortements Chez l'adulte, la néosporose provoque des avortements sans autre signe de complication. Les avortements s'étalent entre 3 et 9 mois de gestation, sachant qu'ils se regroupent autour de 4 à 5 mois (**Dubey et Lindsay 1996 ; Brugère-Picoux et al. 1998 ; Anderson et al. 2000**). L'avortement se déroule sans autre complication clinique.

Cependant, la vache ne démarre pas sa lactation. Parfois on peut avoir plusieurs avortements successifs sur un même animal.

Deux modèles d'avortements dus à *Neospora* ont pu être différenciés : les avortements peuvent être endémiques dans l'élevage ou avoir lieu dans un contexte épidémique (**Hietala et Thurmond 1999**). Dans le premier cas, les avortements sont sporadiques dans un troupeau, avec moins de 10 % d'avortements annuels. On est en face d'une transmission verticale de mère en filles, sur une ou plusieurs familles infestées dans lesquelles des avortements apparaissent (**Hietala et Thurmond 1999 ; Journal et Pitel 2001 b**). Dans près de 90% des cas une mère infestée donnera naissance à une fille infestée (**Schares et al. 1999 b ; Bergeron et al. 2000**).

Certains auteurs ajoutent qu'à elle seule, cette transmission verticale peut suffire au maintien de la prévalence de *N. caninum* dans un troupeau (**Schares et al. 1999 b**). Toutefois un modèle mathématique de l'infection montre qu'il faut un minimum de contamination horizontale au sens de la contamination par un hôte définitif contaminant le milieu et par du colostrum contaminé (**French et al. 1999**).

Cette dernière est parfois incluse dans la transmission verticale par d'autres auteurs (**Hietala et Thurmond 1999**), mais on ne peut pas réellement la comparer à une transmission foetomaternelle, d'autant plus qu'elle n'est encore qu'une hypothèse. Dans le deuxième cas (contexte épidémique), de nombreux avortements se produisent à des stades à peu près identiques de gestation en quelques mois.

On se trouve en face de taux d'avortement dépassant 30% sur une courte période (**Thurmond et al. 1997 ; Journal et al. 1999 ; Anderson et al. 2000**). On parle alors souvent de contamination horizontale dans ces élevages (par un colostrum contaminé ou par un hôte définitif ayant disséminé des ookystes dans le milieu) (**Uggla et al. 1998 ; Anderson et al. 2000 ; Dijkstra et al. 2001**).

Il est prouvé que les veaux peuvent être contaminés par voie orale par des ookystes et/ou des tachyzoïtes (**Uggla et al. 1998 ; De Marez et al. 1999**). Ces animaux deviennent porteurs de *N. caninum* et auront plus de chances d'avorter lors de leur future gestation. De plus, ils font perdurer le parasite dans l'élevage.

### 1.3.2 Chez les jeunes,

Des atteintes systémiques Chez certains jeunes veaux infectés in utero, on voit se développer des symptômes de méningoencéphalomyélite avec une ataxie marquée. Parfois on peut aussi observer des symptômes nerveux comme l'ataxie des postérieurs qui est progressivement ascendante (**Barr et al. 1993 ; Dubey et Lindsay 1996 ; Anderson et al. 2000**). Ces cas restent rares, sont plus fréquemment observés dans les élevages à forte séroprévalence.

#### 1.3.2.1 Espèce équine

Chez les équins, la néosporose est une myéloencéphalite à protozoaire. Les chevaux présentent les symptômes suivants : ataxie, faiblesse musculaire, diminution du tonus de la queue (**Marsh et al. 1996**). Cette maladie peut être due à différents protozoaires du groupe des apicomplexa : *Neospora hughesii*, *Sarcocystis neuronae* et *Toxoplasma gondii* (**Marsh et al. 1996 ; Marsh et al. 1999 ; Pronost et al. 2000**). C'est en effet un autre genre de *Neospora* qui est incriminé dans la myéloencéphalite à protozoaire équine.

### 1.3.2.2 Espèce canine

Chez le chien, on retrouve les mêmes modes avérés de transmission que chez le bovin. Par contre, la manifestation clinique majeure n'est pas l'avortement mais les symptômes nerveux chez de jeunes chiots (**Dubey et Lindsay 1996 ; Peters et al. 2000**).

Les chiots sont donc les plus touchés et meurent jeunes s'ils sont atteints. Ils développent immédiatement une méningoencéphalomyélite ou une ataxie progressive des postérieurs qui gagne peu à peu tout l'animal (**Dubey et Lindsay 1996 ; Peters et al. 17 2000**). Des troubles oculaires, cutanés, pulmonaires peuvent être également associés à la néosporose. Ils peuvent être présents avec les symptômes nerveux classiques.

Le diagnostic de la néosporose chez les bovins On va ici décrire les différentes méthodes directes et indirectes permettant d'établir le diagnostic de la néosporose. On verra quelles sont les limites de ces tests notamment ce qu'on est en droit d'en conclure à l'échelle de l'individu et du troupeau. On s'est cependant limité aux méthodes rencontrées et couramment utilisées dans les laboratoires départementaux français.

## 1.4 La réponse immunitaire contre *Neospora caninum*

La réponse de l'organisme contre *N. caninum* est humorale mais majoritairement cellulaire. L'activité du système immunitaire semble n'être dirigée que contre les tachyzoïtes qui sont les formes de dispersion. Comme de nombreux protozoaires, les kystes de bradyzoïtes ne sont pas immunogènes et ils sont « tolérés » dans l'organisme (**Tizard 2000**). Suite à une infection à *N. caninum*, on observe la synthèse de différentes interleukines. La réponse est donc majoritairement à médiation cellulaire initiée par l'interféron  $\gamma$  et l'interleukine 4.

Il existe aussi une réponse humorale où des IgG 1 et IgG 2 sont majoritairement synthétisées. Néanmoins, les expériences d'inoculation chez les veaux démontrent qu'une réponse immunitaire n'est pas forcément associée à une efficacité immunitaire (**De Marez et al. 1999 ; Anderson et al. 2000**). Ainsi, de nombreux veaux réagissent à l'infection mais sont incapables de la juguler.

De nombreuses inconnues demeurent. Ainsi on ne sait pas si une vache séropositive développe suffisamment son système immunitaire pour empêcher un passage vertical à son fœtus lors d'une autre contamination. Surtout, on ne sait réellement pas si une vache séropositive a été seulement en contact avec le parasite et est immunisée contre une réinfestation, ou si elle est contaminée et héberge alors *Neospora* (**McAllister et al. 2000**).

## 1.5 Le diagnostic de la néosporose chez les bovins

On va ici décrire les différentes méthodes directes et indirectes permettant d'établir le diagnostic de la néosporose. On verra quelles sont les limites de ces tests notamment ce qu'on est en droit d'en conclure à l'échelle de l'individu et du troupeau.

On s'est cependant limité aux méthodes rencontrées et couramment utilisées dans les laboratoires départementaux français.

### 1.5.1 Les méthodes directes

Les méthodes qui demeurent des tests de laboratoire de recherche comme l'immunoblot ne seront pas développées ici. Cette méthode devient la méthode de référence pour le diagnostic direct, mais n'est encore utilisée que dans les laboratoires de recherche.

#### 1.5.1.1 L'histologie

L'histologie est une méthode sûre de diagnostic direct de *Neospora caninum* mais elle a comme inconvénient que les kystes, bradyzoïtes et tachyzoïtes sont souvent peu nombreux et il faut des histologistes expérimentés pour interpréter les prélèvements.

#### 1.5.1.2 L'immunohistochimie

Sur une coupe histologique, on fait incuber des anticorps anti *Neospora* qui vont se fixer sur les tachyzoïtes le plus souvent. Ces anticorps sont des sérums issus de lapins expérimentalement infectés par le parasite. Un antisérum antilapin, lié à un complexe enzymo chimique comme l'avidine biotine ou la peroxydase, est mis en contact avec le prélèvement. Puis on laisse agir le substrat de l'enzyme ce qui entraîne une coloration des tachyzoïtes. Malheureusement, il existe des risques de réactions croisées avec *T. gondii* (**Anderson et al. 1994 ; Sundermann et al. 1997**).

La PCR (Polymerase Chain Reaction) La PCR semble une méthode appelée à se développer. Elle permet de détecter les tachyzoïtes dans les pièces prélevées sans aucune transformation. Ces méthodes se sont développées surtout depuis 1996.

Différentes amorces ont été testées et retenues (**Payne et Ellis 1996 ; Anderson et al. 2000**). Sur des prélèvements comme le foie, l'encéphale ou le cœur, on obtient une spécificité de 100 % (**Ho et al. 1996 ; Ho et al. 1997**). Aucune réaction croisée avec *T. gondii* n'est notée, à la différence des autres méthodes. Le seuil de détection du nombre de pathogènes est 5000 tachyzoïtes par gramme de cerveau (**Lally et al. 1996 a**), ce qui correspond à une faible quantité.

Toutefois on n'a aucune certitude de la quantité minimale retrouvée chez des animaux atteints. La PCR devient de plus en plus employée pour le diagnostic direct de la néosporose. En France, elle est mise en application notamment au laboratoire vétérinaire départemental du Calvados (**Pitel et al. 2000**).

Ses deux inconvénients essentiels sont son coût qui demeure élevé et la diminution de sa sensibilité sur les pièces autolysées, ce qui est souvent le cas des avortons. Cette technique serait intéressante pour le diagnostic de la néosporose chez les carnivores ainsi que pour la recherche des ookystes dans les fèces (**Lally et al. 1996 a**).

### I.5.1.3 La PCR (Polymerase Chain Reaction)

La PCR semble une méthode appelée à se développer. Elle permet de détecter les tachyzoïtes dans les pièces prélevées sans aucune transformation. Ces méthodes se sont développées surtout depuis 1996. Différentes amorces ont été testées et retenues (Payne et Ellis 1996 ; Anderson et al. 2000).

Sur des prélèvements comme le foie, l'encéphale ou le cœur, on obtient une spécificité de 100 % (Ho et al. 1996 ; Ho et al. 1997). Aucune réaction croisée avec *T.gondii* n'est notée, à la différence des autres méthodes.

Le seuil de détection du nombre de pathogènes est 5000 tachyzoïtes par gramme de cerveau (Lally et al. 1996 a), ce qui correspond à une faible quantité. Toutefois on n'a aucune certitude de la quantité minimale retrouvée chez des animaux atteints.

La PCR devient de plus en plus employée pour le diagnostic direct de la néosporose. En France, elle est mise en application notamment au laboratoire vétérinaire départemental du Calvados (**Pitel et al. 2000**). Ses deux inconvénients essentiels sont son coût qui demeure élevé et la diminution de sa sensibilité sur les pièces autolysées, ce qui est souvent le cas des avortons.

Cette technique serait intéressante pour le diagnostic de la néosporose chez les carnivores ainsi que pour la recherche des ookystes dans les fèces (**Lally et al. 1996 a**).

## I.5.2 Les méthodes indirectes

Il s'agit de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-Neospora. L'inconvénient des méthodes indirectes était les réactions croisées qui existaient entre les anticorps (Ac) anti *T. gondii* et ceux anti *N. caninum*. Sur les antigènes (Ag) utilisés au début, dans ces manipulations, les Ag pariétaux de *T. gondii* et de *N. caninum* présentaient une homologie de près de 50 % (**Howe et Sibley 1999**). Mais progressivement, les Ag ont été mieux identifiés et purifiés (**Atkinson et al. 2000**).

### I.5.2.1 L'immunofluorescence indirecte (IFI)

C'est la première des méthodes sérologiques mises au point pour détecter *Neospora caninum* dans différentes espèces dont les bovins. Elle permet une mesure quantitative du titre présent chez l'animal testé (**Conrad et al. 1993 ; Barr et al. 1995**). C'est aussi la méthode de référence pour étalonner d'autres tests comme certains ELISA. Les anticorps contre *N. caninum* sont détectés par fluorescence après fixation sur des antigènes.

Il faut cependant être habitué à interpréter les fluorescences obtenues, qui doivent entourer complètement les parasites. On considère que le bovin est infecté lorsque le taux d'Ac dépasse le seuil de 1/640ème (**Pare et al. 1995 a**). Des études comparatives sur les caractéristiques de l'IFI montrent qu'elle a une spécificité proche de 100 % (**Pare et al. 1995 a**). Depuis ce résultat est à nuancer par les progrès de l'ELISA.

### 1.5.2.2 La séroagglutination

C'est une méthode dont le principal intérêt est qu'elle est adaptable à toutes les espèces. Les anticorps spécifiques à chaque espèce que sont les IgM sont scindés par une incubation à la chaleur en IgG. Ce sont eux qui sont détectés par le test (**Romand et al. 1998 ; Bjorkman et Uggla 1999**). L'agglutination est un test sensible et spécifique qui permet aussi de quantifier un taux d'Ac.

### 1.5.2.3 L'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

Le principe de l'ELISA est la fixation des Ac à des Ag fixés au fond d'une cupule. Puis on fait incuber des Ac anti Ac de bovins sur lesquels est fixé un colorant enzymo-activable. Ainsi, après action de l'enzyme, on mesure une densité optique plus ou moins importante reliée à une concentration plus ou moins forte d'Ac dans le sérum à tester.

Au milieu des années 90 apparaissent les premiers tests ELISA pour détecter Neospora. Ce sont des tests qui ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité (86 % et 96,5 % pour celui de Pare et al. (1995 b). On leur reproche un risque de réactions croisées et de moins bonnes caractéristiques par rapport à l'IFI. L'avantage de l'ELISA est que ce test est facilement automatisable et on peut alors effectuer les tests en grand nombre (gain de coût et de rapidité) (Pare et al. 1995 b); Schares et al. 1999 a).

Plusieurs améliorations des tests ELISA ont été apportées dans le but d'augmenter leur sensibilité et leur spécificité. Ainsi certains ELISA utilisent des Ag monoclonaux (**Jenkins et al. 1997**), parfois recombinants (**Lally et al. 1996 b**) ou intégrés à des complexes immunostimulants améliorant la présentation de l'Ag à l'Ac cible (**Bjorkman et Uggla 1999**). Il n'existe alors plus de risque de réactions croisées. Récemment, en 1999, **Bjorkman et al.** ont développé un ELISA averse qui permet de différencier avec une bonne précision, une infection précoce d'une infection tardive.

Les anticorps, sécrétés précocement suite à une primo-infection, ont une moindre capacité de liaison à l'Ag que des Ac dits « matures », qui vont se lier plus rapidement et en plus grand nombre à l'antigène parasitaire. Les anticorps précoces ont une plus faible spécificité pour les Ag de *N. caninum*. Si on mesure la vitesse de liaison de tous ces Ac, on obtiendra une forte avidité pour des infections installées et une faible avidité pour des primo infections (**Bjorkman et al. 1999**). La vitesse de liaison est comparée avec celle d'animaux infectés expérimentalement depuis plus ou moins longtemps.

Ce test a donc pour intérêt de permettre de « dater » une infection. L'ELISA devient la méthode de sérodiagnostic de plus en plus utilisée. Ses qualités intrinsèques concurrencent l'IFI. Sa rapidité, son automatisation et le nombre d'échantillons traités par unité de temps, sont d'autres atouts de l'ELISA. De plus, en atelier laitier, des tests sur le lait ayant une corrélation de 95% avec le sérum sont en développement (**Bjorkman et al. 1997**).

#### **a. Interprétation des résultats de sérologie**

Un résultat sérologique est pratique et fort intéressant sur un animal ayant avorté mais plusieurs auteurs s'accordent pour dire qu'une unique sérologie positive ne signifie que peu de chose : l'animal est porteur du parasite mais ce n'est pas forcément lui ou lui seul, l'agent étiologique de l'avortement (**Anderson et al. 1994 ; Dubey et al. 1997 ; Anderson et al. 2000 ; McAllister et al. 2000**).

D'autre part, on peut observer parfois des phases de masquage des Ac notamment en péripartum. Ainsi, lorsqu'on fait une enquête épidémiologique dans un cadre d'avortement, il faut effectuer deux prélèvements à 21 jours d'intervalle minimum pour mettre en évidence une séroconversion éventuelle (**Dubey et Lindsay 1996 ; Stenlund et al. 1999 ; McAllister et al. 2000**).

Dans les élevages atteints de néosporose, on ne connaît pas de façon certaine s'il y a une relation entre forte prévalence de l'infection et fort taux d'avortement. Toutefois, les animaux séropositifs ont en moyenne 3 à 5 fois plus de risque d'avorter que des animaux indemnes (**Pare et al. 1997 ; Wouda et al. 1999**). Mais actuellement, on n'a aucune corrélation entre la concentration en Ac et le risque d'avortement (**Pare et al. 1995 b; Schares et al. 1999 b**).

Chez le fœtus, les méthodes de diagnostic direct sont à privilégier, les résultats donnés par la sérologie ayant un niveau de certitude trop faible (**Wouda et al. 1997**). On peut tout de même effectuer des examens sérologiques sur les liquides de la caillette du fœtus et sur le

sang fœtal (**Barr et al. 1995**). Dans ce cas, les seuils de positivité doivent être adaptés, c'est-à-dire diminués (Densité optique de 0,25 contre 0,45 chez l'adulte, dans les ELISA).

La sérologie prend tout son intérêt lorsqu'on se place dans un contexte épidémiologique. Elle est très utile pour mener à bien des études de séroprévalence. Dans ce cas les résultats auront une bonne précision si on interprète à l'échelle du troupeau (Pare et al. 1998). Mais plusieurs enquêtes font état de simple bilan de sérologie parmi une population choisie (les vaches ayant avorté par exemple) (**Klein 1997 ; Keefe et VanLeeuwen 2000 ; Waldner et al. 2001**). Elles permettent d'avoir une première vision quelque peu sous-estimée de la situation avant les études prospectives

#### **b. Porter un diagnostic de néosporose**

Une seule sérologie ne signifie rien sur un animal ayant avorté (cf. supra). Lorsqu'on dispose des pièces de l'avortement, on doit effectuer en même temps un diagnostic direct soit sur l'avorton, soit sur le placenta. Le placenta contient beaucoup moins de tachyzoïtes que l'avorton : la valeur de ce premier échantillon est donc moins bonne (**Bergeron et al. 2001 b**).

D'autre part, le contexte épidémiologique que constituent les circonstances de l'avortement, et le nombre de ceux-ci sont autant d'indices qui font plus ou moins suspecter la néosporose. Ainsi le nombre d'avortements dans l'élevage, son statut sanitaire vis-à-vis des maladies infectieuses, les signes cliniques associés à l'avortement, l'âge des avortons doivent être recueillis pour mieux préciser le contexte de l'avortement.

Enfin de nombreux laboratoires de diagnostic qui ont fait entrer la néosporose dans le diagnostic différentiel des avortements tiennent compte de ces difficultés d'interprétation. Ainsi, en France, dans de nombreux laboratoires départementaux et GDS (Groupement de Défense Sanitaire), on suspecte fortement la responsabilité de *Neospora caninum* (sérologie positive) lorsque les recherches des autres agents d'avortement sont négatives (IBR, Chlamydies, Salmonelles, champignons, BVD...) (**Berger 1999 ; Moreau 2000**).

Cependant, *N. caninum* semble pouvoir induire l'avortement en coopération avec d'autres pathogènes tels que le virus BVD (**Bjorkman et al. 2000**).

## **Chapitre II Épidémiologie de la néosporose bovine et moyens de lutte actuels**

## II. Épidémiologie de la néosporose bovine

### II.1.1 Épidémiologie descriptive générale

*Neospora caninum* est fréquemment isolé dans les cas d'avortement bovin. Sa répartition est mondiale. On estime sa prévalence moyenne mondiale proche de 15 à 20% des cas d'avortements. Dans les populations saines, dans différents pays, sa prévalence avoisine les 5 % (**Anderson et al. 2000**).

Dans le cas des avortements, on n'arrive à trouver une cause que dans 50 % des cas. Avec la néosporose, on peut expliquer 25 % de ceux-ci. Cependant, on ne peut jamais incriminer *Neospora* de façon certaine sans mise en évidence du parasite chez l'avorton (cf. supra). En effet, la vache avortée peut être porteuse du parasite, sans qu'il soit forcément responsable de l'avortement.

On avance seulement le fait qu'une vache séropositive a 3 à 5 fois plus de risques d'avorter qu'une vache séronégative. Face à une telle importance dans les avortements, de nombreux pays font la recherche quasi systématique de *Neospora* lors d'avortement au même titre que l'IBR, le BVD, les chlamydies, la Fièvre Q, le BHV 4 (**Anderson et al. 1994**). Les manifestations cliniques, les voies de transmission de la néosporose ont déjà été décrites dans la partie précédente.

### II.1.2 Épidémiologie analytique

Facteurs de risque de l'infection environnementaux On a d'abord mis en évidence et recherché *N. caninum* chez la vache laitière mais on l'a récemment incriminé dans des élevages allaitants avec troubles de la reproduction. La prévalence y est plus faible que dans les élevages laitiers mais l'infection semble avoir tout de même un impact sur la production. **Waldner et al.** Soulèvent le problème des pertes au stade embryonnaire potentiellement causées par *N. caninum* (**Klein 1997 ; Quintanilla-Gozalo et al. 1999 ; Waldner et al. 2001**).

La prévalence plus faible dans les élevages infectés allaitants que dans les élevages laitiers se retrouve notamment en Espagne : 18% contre 37% en sérologies individuelles (**Quintanilla-Gozalo et al. 1999**). On suppose alors que la plus forte concentration animale et le mode de distribution de l'alimentation (mélangeuse, silo) favorise la dissémination des formes infectieuses du parasite (ookystes, tachyzoïtes).

Néanmoins, aucune étude n'a réellement vérifié des cas de contamination des stocks de nourriture et d'eau, alors que ce sont des modes d'infection prouvés pour *T. gondii* qui est proche de *N. caninum*. **(McAllister et al. 1996 a; Bowie et al. 1997 ; Anderson 2000)**.

Facteurs de risque dus à la présence d'un hôte définitif Le chien a été reconnu comme un hôte définitif de *Neospora caninum* en 1998, résultat qui a été confirmé en 1999 **(McAllister et al. 1998 ; Lindsay et al. 1999 b)**.

La présence d'un chien dans l'élevage a souvent été reconnue comme un facteur de risque dans les élevages **(McAllister et al. 1996 a ; Pare et al. 1998 ; Anderson 2000)**. Dans ces études, on retrouve une association significative entre risque abortif et présence du chien. On reviendra donc sur les implications de cette liaison dans les mesures sanitaires à prendre. Mais tout n'est pas si simple puisqu'on suppose aussi l'existence d'un cycle complexe du parasite non pas avec un seul hôte définitif, mais avec plusieurs. Des études ont montré qu'il existait des traces sérologiques de *Neospora* chez le renard, le coyote et le dingo **(Barber et Trees 1996 ; Lindsay et al. 1996 ; Buxton et al. 1997; Schares et al. 2001)**.

Récemment, un passage vertical a été suspecté chez le renard **(Schares et al. 2001)**. Ces faits se rapprochent des observations empiriques faites dans certains élevages infectés, où des fèces de renard ont été retrouvées dans les ensilages.

### II.1.2.1 Facteurs de risque

Qui sont liés à des maladies concomitantes Les avortements bovins ont de multiples causes. Les causes infectieuses sont aussi nombreuses et on retrouve parfois plusieurs pathogènes associés (*Coxiella* - *Chlamydia*, BVD-IBR...) **(Anderson et al. 1994)**. D'apparentes associations entre de tels pathogènes et *Neospora* ont aussi été relevées. Mais celle qui est la plus intéressante est l'association *Neospora* - virus BVD. Le virus de la BVD est un pestivirus qui induit un état d'immunosuppression chez les animaux infectés, en plus de son pouvoir pathogène propre sur le fœtus. *Neospora* et le virus BVD sont fréquemment associés. Dans une étude suédoise, 62,5% des vaches avortées séropositives à *Neospora* étaient en plus séropositives pour le BVD **(Bjorkman et al. 2000)**.

On suppose qu'il existe des réactivations du parasite pendant la vie de la vache. Ces phases seraient dues à des périodes de plus faible immunité (**Pare et al. 1997 ; Stenlund et al. 1999 ; Hemphill et Gottstein 2000**).

La gestation ou le passage d'un virus provoquant une immunosuppression, comme le BVD, pourraient être à l'origine de ces phases.

### III. Moyens de lutte actuelle et futurs

#### III.1 Les thérapeutiques possibles

Seuls des médicaments actifs contre les tachyzoïtes ont été testés. En effet ce sont les formes circulantes qui sont les plus susceptibles d'être atteintes par les différents principes actifs. On admet que les kystes de bradyzoïtes et les ookystes ne sont pas sensibles à la thérapeutique (**Dubey, 1999 b**).

Une efficacité de l'interféron  $\gamma$  a été montrée in vitro. Mais ce principe actif, vu son coût, n'est absolument pas envisageable chez le bovin (**Innes et al. 1995**).

De même, le toltrazuril et le pomazuril, qui sont deux anti-amibiens, semblent actifs mais une application en pratique semble utopique, toujours pour des raisons de coût (**Gottstein et al. 2001**).

Le décoquinate a une efficacité in vitro bien démontrée contre les tachyzoïtes en position intra cellulaire (Lindsay et al. 1997). Mais aucune étude n'a prouvé sa réelle efficacité in vivo. Néanmoins, une étude sur son effet bénéfique pour diminuer la transmission verticale et les avortements a été conduite sur des troupeaux bretons.

Il apparaît que le décoquinate incorporé en tant qu'aliment médicamenteux est efficace pour diminuer le taux d'avortement.

### III.2 La vaccination est-elle envisageable ?

Différentes études ont été conduites pour voir les possibilités vaccinales s'offrant contre *N.caninum*. Tout d'abord un vaccin à base de tachyzoïtes lysés a une activité pour protéger la descendance d'une transmission verticale (efficacité établie chez la souris) (Riddell et al. 1999). Récemment, une équipe japonaise a utilisé un vaccin recombinant vectorisé et a obtenu une bonne réponse immunitaire chez la souris BALB/C en empêchant aussi la contamination horizontale (Nishikawa et al. 2001).

Un vaccin à base de tachyzoïtes tués (testés avec plusieurs adjuvants) a provoqué une réponse humorale chez les veaux vaccinés. Ce vaccin possède une parfaite innocuité (Andrianarivo et al. 1999), mais ne confère aucune protection contre la transmission verticale (passage de mère à fille) aux animaux vaccinés (Andrianarivo et al. 2000).

Ceci est en accord avec les données immunologiques sur les protozoaires. A la différence de *T. gondii*, une infestation à *N. caninum* ne confère pas d'immunité définitive. La vache atteinte peut même avorter plusieurs fois (Dubey et Lindsay 1996 ; Anderson et al. 2000). Ainsi, les vaches demeurent séropositives durant toute leur vie, mais les anticorps synthétisés par la réponse immunitaire ne sont pas protecteurs : les vaches avortent et la transmission verticale est possible.

Des théories actuelles basées sur des observations sur le terrain avancent l'hypothèse que les vaches développent quand même une certaine immunité protectrice face à une seconde infestation (et non une réactivation) :

Elles ont moins de chance d'avorter (McAllister et al. 2000). Mais aucune étude expérimentale ou enquête plus large n'a prouvé cette hypothèse. L'avenir se trouve peut être dans un vaccin recombinant (Hemphill et Gottstein 2000).

### III.3 Mesures de contrôle sanitaire

Comme on le voit, peu de mesures préventives ou thérapeutiques sont efficaces à l'heure actuelle. Seules demeurent des mesures sanitaires qui sont applicables dans les élevages.

#### III.3.1 Élimination des animaux séropositifs

Les vaches séropositives sont tout simplement écartées de la reproduction et reformées. Pour ne pas perdre trop d'investissements, on conseille de pratiquer un croisement industriel sur ces animaux (Journel et Pitel 2001 a ; Thurmond et Hietala 1995). Cependant, la simple élimination des vaches séropositives ne peut suffire à contrôler la situation dans un élevage où la contamination horizontale existe (French et al. 1999).

Il est de la même manière aberrant d'appliquer cette mesure de lutte sans avoir dressé la situation épidémiologique de l'élevage : mode de transmission du parasite, prévalence et approche des risques d'avortement (**Journel et Pitel 2001 a ; Journel et Pitel 2001 b**) (figure 2).

#### III.3.2 Transplantation embryonnaire

L'embryon âgé de 7 jours issu d'une mère positive ne semble pas atteint par les tachyzoïtes. Cela est dû sans doute au fait que la réactivation du parasite est plus tardive au cours de la gestation. D'autre part, l'embryon de 7 jours est libre sans placenta, et protégé par la zone pellucide ; le risque de contamination à partir de la mère est donc très limité.

Aussi pour préserver certaines lignées génétiques, la transplantation embryonnaire est très intéressante. On pratique suivant une méthode définie par l'International Embryo Transfer Society au cours de laquelle l'embryon subit des lavages à la trypsine, et la receveuse est choisie séronégative (**Baillargeon et al. 2001**).

### III.3.3 Élimination des avortons et placentas

Il a été récemment démontré que le placenta, bien que contenant peu de tachyzoïtes (Bergeron et al. 2001 b), pouvait être infectant chez le chien (Dijkstra et al. 2001), ce qui avait été suspecté depuis longtemps (**Thurmond et Hietala 1995 ; Journal et Pitel 2001 b**). Désormais cette mesure doit être effective tant le risque d'entraîner une contamination horizontale dans l'élevage existe.

Mais il n'a toujours pas été prouvé que les bovins adultes pouvaient être infectés par des ookystes ou des tachyzoïtes d'origine placentaire par exemple.

### III.3.4 Élimination des chiens

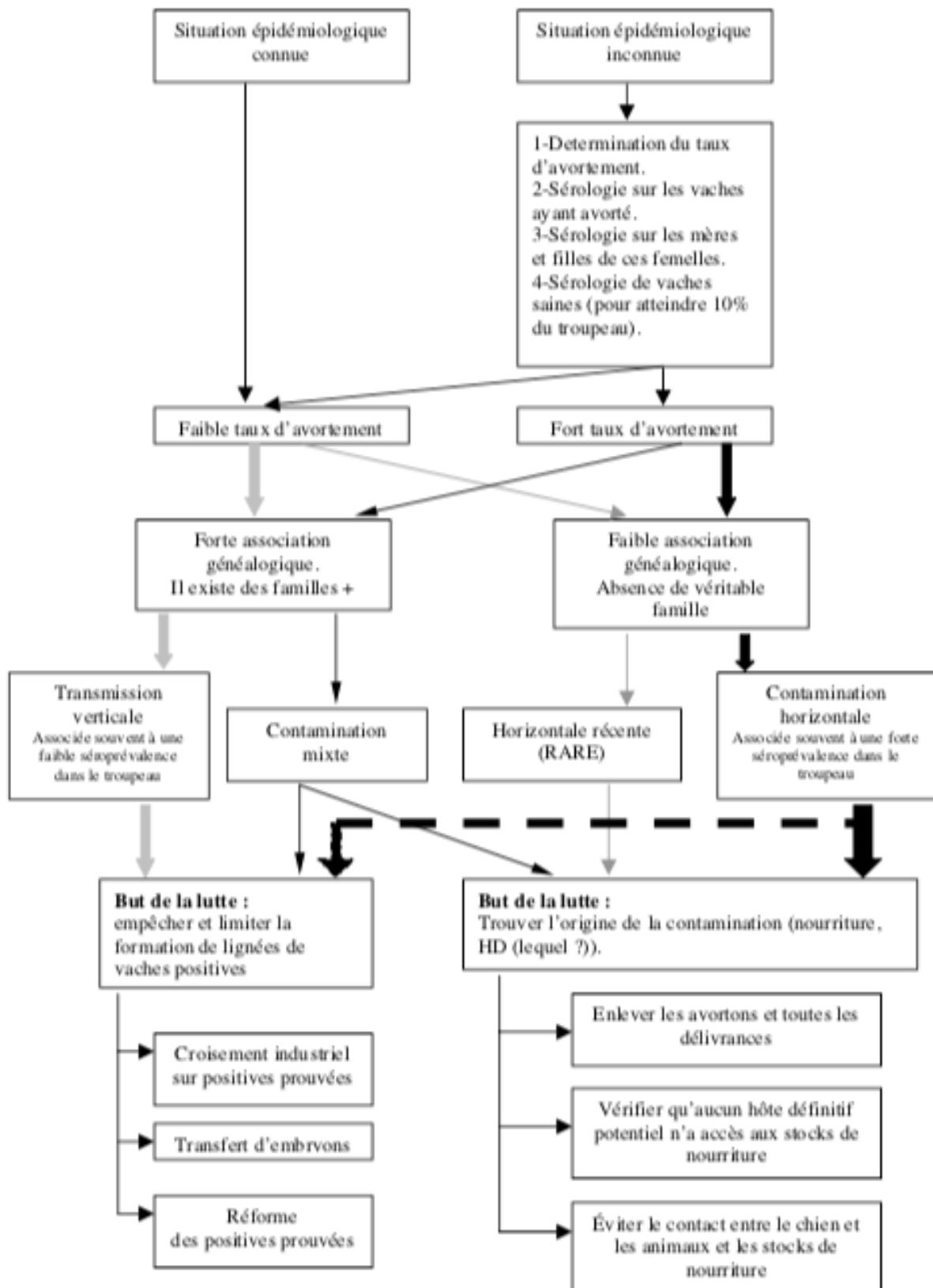
Cette mesure fait partie des premières mesures « drastiques » qui ont été proposées. Or, même si le chien est un hôte définitif de *N. caninum*, l'éliminer sur la seule preuve d'une séropositivité est impensable. De plus dans les expériences de **McAllister et al. (1998)**, et de **Lindsay et al. (1999)**, certains chiens ont excrété des ookystes alors qu'ils étaient séronégatifs. Enfin l'hypothèse a été émise que les chiens, tout comme le chat avec *T. gondii*, n'excrètent qu'une seule fois des ookystes et ce lors de la primo-infestation. Ce sont des hypothèses non encore vérifiées (**Dijkstra et al. 2001**).

L'hypothèse d'un cycle sauvage avec d'autres hôtes définitifs parmi les canidés sauvages est, elle aussi, fortement suspectée. La conduite d'élevage devient prépondérante pour prévenir une éventuelle contamination de la nourriture par ces hôtes définitifs potentiels.

## III.4 Politique d'application des mesures sanitaires

En premier lieu, il importe de connaître le mode de transmission du parasite dans l'élevage. Puis en fonction du nombre d'animaux séropositifs, de la prévalence des avortements et de la volonté de l'éleveur, on choisit les solutions possibles. Cette démarche est présentée dans la figure 2 pour des élevages où un ou plusieurs avortements dus à *Neospora caninum* ont été démontrés.

Il est bon de noter que dans le cas d'une contamination horizontale dont la cause est indéterminée, ces mesures de lutte ne font que contrôler la prévalence sans vraiment la diminuer (**French et al. 1999**).



**Figure 2 :** Politique de lutte contre *Neospora caninum* en fonction de la situation dans l'élevage

## CONCLUSION

*Neospora caninum* est un protozoaire qui représente une cause importante d'avortements chez les bovins. Sa situation épidémiologique dans de nombreux pays ne semble pas trop différer.

Un taux de 4 à 8 % de bovins séropositifs en moyenne. Depuis 1998, le cycle du parasite se précise. Tout en sachant qu'il s'apparente à celui de *Toxoplasma gondii* avec un hôte définitif et de nombreux hôtes intermédiaires.

Le chien est un des hôtes définitifs mais les canidés sauvages interviennent également dans son cycle. Le parasite se transmet suivant le mode vertical entre les générations (90 % en moyenne des animaux séropositifs engendreront une descendance positive), et suivant une contamination horizontale qui est de l'ordre de 2 à 5 % en moyenne dans les troupeaux infectés. Les animaux séropositifs ont trois fois plus de risque d'avorter au cours de leur vie que leurs congénères séronégatifs.

L'absence de méthode de lutte valable hormis les mesures sanitaires se pose encore à ce jour comme une problématique à résoudre. Celles-ci doivent être choisies et appliquées en fonction de la situation épidémiologique de l'élevage face au parasite (mode de transmission, prévalence, taux d'avortement).

Par ailleurs, leur succès dépend aussi des attentes et de la motivation de l'éleveur. Toutefois, même si ces méthodes sont conseillées, on ne connaît pas leur réelle efficacité. A ce jour, aucune enquête n'a réellement évalué ces méthodes, y compris dans les cas de contamination horizontale qui sont très difficiles à contrôler (épidémie d'avortements).

## Références Bibliographiques

- **Anderson BC (2000).** "Contamination of feedstuffs caused by farm dogs." *J Am VetMed Assoc* 217(9): 1294.
- **Anderson ML, Barr BC, Conrad PA. (1994).** "Protozoal causes of reproductive failure in domestic ruminants." *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 10(3): 439-61.
- **Anderson ML, Palmer CW, Thurmond MC, Picanso JP, Blanchard PC, Breitmeyer RE, Layton AW, McAllister M, Daft B, Kinde H, et al. (1995).** "Evaluation of abortions in cattle attributable to neosporosis in selected dairy herds in California." *J Am Vet Med Assoc* 207(9): 1206-10.

Anderson ML, Andrianarivo AG, Conrad PA. (2000). "Neosporosis in cattle." *Anim Reprod Sci* 60-61: 417-31.

Andrianarivo AG, Choromanski L, McDonough SP, Packham AE, Conrad PA. (1999). "Immunogenicity of a killed whole *Neospora caninum* tachyzoite preparation formulated with different adjuvants." *Int J Parasitol* 29(10): 1613-25.

Andrianarivo AG, Rowe JD, Barr BC, Anderson ML, Packham AE, Sverlow KW, Choromanski L, Loui C, Grace A, Conrad PA. (2000). "A POLYGEN- adjuvanted killed *Neospora caninum* tachyzoite preparation failed to prevent foetal infection in pregnant cattle following i.v./i.m. experimental tachyzoite challenge." *Int J Parasitol* 30(9): 985-90.

Atkinson R, Harper PA, Reichel MP, Ellis JT (2000). "Progress in the serodiagnosis of *Neospora caninum* infections of cattle." *Parasitol Today* 16(3): 110-4.

Baillargeon P, Fecteau G, Pare J, Lamothe P, Sauve R (2001). "Evaluation of the embryo transfer procedure proposed by the International Embryo Transfer

Society as a method of controlling vertical transmission of *Neospora caninum* in cattle." *J Am Vet Med Assoc* 218(11): 1803-6. Baker DG, Morishita TY, Brooks DL, Shen SK, Lindsay DS, Dubey JP (1995). "Experimental oral inoculations in birds to evaluate potential definitive hosts of *Neospora caninum*." *J Parasitol* 81(5): 783-5.

Barber JS et Trees AJ (1996). "Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs." *Vet Rec* 139(18): 439-43.

Bjorkman C, Holmdahl OJ, Uggla A. (1997). "An indirect enzyme-linked immunoassay (ELISA) for demonstration of antibodies to *Neospora caninum* in serum and milk of cattle." *Vet Parasitol* 68(3): 251-60.

Bjorkman C et Uggla A. (1999). "Serological diagnosis of *Neospora caninum* infection." *Int J Parasitol* 29(10): 1497-507.

Bjorkman C, Alenius S, Manuelsson U, Uggla A. (2000). "*Neospora caninum* and bovine virus diarrhoea virus infections in Swedish dairy cows in relation to abortion." *Vet J* 159(2): 201-6.

Bjorkman C, Naslund K, Stenlund S, Maley SW, Buxton D, Uggla A (1999). "An IgG avidity ELISA to discriminate between recent and chronic *Neospora caninum* infection." *J Vet Diagn Invest* 11(1): 41-4.

Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, Marion SA (1997). "Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC *Toxoplasma* Investigation Team." *Lancet* 350(9072): 173-7.

Brugere-Picoux J, Adler C, Chastant S, Remy D, Milleman Y (1998). "La néosporose bovine: une cause majeure d'avortement ?" *Bull soc vet prat Fr.* 82(4): 177-201.

Buxton D, Maley SW, Pastoret PP, Brochier B, Innes EA. (1997). "Examination of red foxes (*Vulpes vulpes*) from Belgium for antibody to *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*." *Vet Rec* 141(12): 308-9.

Chermette R et Marquer A (2000 a). "*Neospora caninum* : un nouveau parasite ?" *Point Vet* 31(208): 285-290.

Chermette R et Marquer A (2000 b). "La néosporose chez les bovins." *Point Vet* 31(208): 293-298.

Conrad PA, Sverlow K, Anderson M, Rowe J, BonDurant R, Tuter G, Breitmeyer R, Palmer C, Thurmond M, Ardans A, et al. (1993). "Detection of serum antibody responses in cattle with natural or experimental *Neospora* infections." *J Vet Diagn Invest* 5(4): 572-8.

Davison HC, Otter A, Trees AJ. (1999 a). "Significance of *Neospora caninum* in British dairy cattle determined by estimation of seroprevalence in normally calving cattle and aborting cattle." *Int J Parasitol* 29(8): 1189-94.

Davison HC, Otter A, Trees AJ. (1999 b). "Estimation of vertical and horizontal transmission parameters of *Neospora caninum* infections in dairy cattle." *Int J Parasitol* 29(10): 1683-9.

Graham DA, Calvert V, Whyte M, Marks J (1999). "Absence of serological evidence for human *Neospora caninum* infection." *Vet Rec* 144(24): 672-3.

Jensen AM, Bjorkman C, Kjeldsen AM, Wedderkopp A, Willadsen C, Uggla A, Lind P (1999). "Associations of *Neospora caninum* seropositivity with gestation number and pregnancy outcome in Danish dairy herds." *Prev Vet Med* 40(3-4): 151-63.

Joly A (2000). "Néosporose bovine: Observation de 162 élevages et suivi de 35 élevages contaminés." *Bull GTV*: 115-120.

Journel C, Chatagnon G, Tainturier D, et al. (1999). "Neospora caninum: étude d'un élevage contaminé, quelques hypothèses de transmission." *Point Vet* 30: 397- 404.

Journel C et Pitel P-H (2001 a). "La lutte contre la néosporose en élevage bovin." *Point Vet* 32(214): 38-39.

Journel C et Pitel P-H (2001 b). "Diagnostic de la néosporose en élevage bovin." *Point Vet* 32(213): 42-43.

Hemphill A et Gottstein B (2000). "A European perspective on *Neospora caninum*." *Int J Parasitol* 30(8): 877-924.

Hietala SK et Thurmond MC (1999). "Postnatal *Neospora caninum* transmission and transient serologic responses in two dairies." *Int J Parasitol* 29(10): 1669-76.

Ho MS, Barr BC, Marsh AE, Anderson ML, Rowe JD, Tarantal AF, Hendrickx AG, Sverlow K, Dubey JP, Conrad PA (1996). "Identification of bovine *Neospora* parasites by PCR amplification and specific small-subunit rRNA sequence probe hybridization." *J Clin Microbiol* 34(5): 1203-8.

Ho MS, Barr BC, Rowe JD, Anderson ML, Sverlow KW, Packham A, Marsh AE, Conrad PA (1997). "Detection of *Neospora* sp. from infected bovine tissues by PCR and probe hybridization." *J Parasitol* 83(3): 508-14.

Hoar BR, Ribble CS, Spitzer CC, Spitzer PG, Janzen ED (1996). "Investigation of pregnancy losses in beef cattle herds associated with *Neospora* sp. infection." *Can Vet J* 37(6): 364-6.

Holmdahl OJ, Bjorkman C, Uggla A (1995). "A case of *Neospora* associated bovine abortion in Sweden." *Acta Vet Scand* 36(2): 279-81.

Howe DK et Sibley LD (1999). "Comparison of the major antigens of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*." *Int J Parasitol* 29(10): 1489-96.

Nishikawa Y, Xuan X, Nagasawa H, Igarashi I, Fujisaki K, Otsuka H, Mikami T (2001). "Prevention of vertical transmission of Neospora caninum in BALB/c mice by recombinant vaccinia virus carrying NcSRS2 gene." *Vaccine* 19(13-14): 1710-6.

Otter A, Jeffrey M, Griffiths IB, Dubey JP (1995). "A survey of the incidence of Neospora caninum infection in aborted and stillborn bovine fetuses in England and Wales." *Vet Rec* 136(24): 602-6.

Ould-Amrouche A, Klein F, Osdoit C, Mohammed HO, Touratier A, Sanaa M, Mialot JP (1999). "Estimation of Neospora caninum seroprevalence in dairy cattle from Normandy, France." *Vet Res* 30(5): 531-8.