



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINTCARE - NANCY 1

2002

T/PH/N/2002/58

FACULTE DE PHARMACIE

La FIEVRE APHTEUSE



THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 septembre 2002

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Thierry HOLVECK
né le 06 novembre 1976

36 26805

Membres du Jury

Président : M. Louis SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : M. Jean-Marie BARADEL, Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
M. Christophe GANTZER, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 060544 1

UNIVERSITE HENRI POINTCARE - NANCY 1

2002



FACULTE DE PHARMACIE

La FIEVRE APHTEUSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 septembre 2002

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Thierry HOLVECK
né le 06 novembre 1976

DB 26805

Membres du Jury

Président : M. Louis SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : M. Jean-Marie BARADEL, Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
M. Christophe GANTZER, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Membres du personnel enseignant 2001/2002

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain
 M. ATKINSON Jeffrey
 M. AULAGNER Gilles
 M. BAGREL Alain
 Mlle BATT Anne-Marie
 M. BLOCK Jean-Claude
 M. BONALY Roger
 Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine
 Mme FINANCE Chantal
 Mme FRIANT-MICHEL Pascale
 Mlle GALTEAU Marie-Madeleine
 M. HENRY Max
 M. JACQUE Michel
 M. LABRUDE Pierre
 M. LALLOZ Lucien
 M. LEROY Pierre
 M. MAINCENT Philippe
 M. MARSURA Alain
 M. MORTIER François
 M. NICOLAS Alain
 M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard
 Mme SCHWARTZBROD Janine
 M. SCHWARTZBROD Louis
 M. SIEST Gérard
 M. SIMON Jean-Michel
 M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique
 Pharmacologie cardiovasculaire
 Pharmacie clinique
 Biochimie
 Toxicologie
 Santé publique
 Biochimie microbienne
 Pharmacologie cardiovasculaire
 Immunopathologie, organisation animale
 Mathématiques, physique, audioprothèse
 Biochimie clinique
 Botanique, mycologie
 Pharmacologie
 Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
 Chimie organique
 Chimie physique générale
 Pharmacie galénique
 Chimie thérapeutique
 Pharmacognosie
 Chimie analytique
 Chimie Thérapeutique
 Bactériologie, parasitologie
 Virologie, immunologie
 Biologie, pharmacologie moléculaire
 Droit officinal, législation pharmaceutique
 Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
M. BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M. CATAU Gérard	Pharmacologie
M. CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M. CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M. CLAROT Igor	Chimie analytique
M. COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M. COULON Joël	Biochimie
M. DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M. DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M. FERRARI Luc	Biochimie
Mlle FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M. GANTZER Christophe	Virologie
M. GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mme HASENFRATZ-SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mlle HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M. HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mlle IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M. JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mlle LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme LETOT Michèle	Bactériologie, virologie, parasitologie
Mme LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication scientifique, communication et santé
Mme MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M. MENU Patrick	Physiologie
M. MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M. NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme PAULUS Francine	Informatique
Mme PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme PICHON Virginie	Biophysique
Mme POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme ROVEL Anne	Histologie, physiologie
M. VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGÉ

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme PAVIS Annie	Parasitologie
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SOMMAIRE

page :

Introduction	4
Description du virus	5
I] Taxonomie	5
II] Structure et composition chimique	6
21) La capside	
22) Le génome	
III] Multiplication du virus	12
-Interaction avec la cellule	
-Réplication	
-Traduction	
IV] Propriétés du virus	18
IV-1) Antigénicité	
IV-2) Comportement du virus vis à vis des agents physico-chimiques	
 Les signes cliniques de la maladie	24
I] Chez les bovins	25
II] Chez les petits ruminants	28
III] Chez les porcins	29
IV] Chez les autres espèces sensibles	32
V] La fièvre aphteuse expérimentale	33
VI] Chez l'homme	34



La pathogénie	36
Le diagnostic	41
I] Prélèvements des spécimens en cas de fièvre aphteuse	
II] Les épreuves de laboratoire	
III] Diagnostic différentiel	
L'épidémiologie	49
I] Historique	49
I-1) Eradication en France	
I-2) Situation dans le monde	
II] Le Code zoosanitaire international	55
III] Transmission	57
III-1) par contact direct entre animaux infectés et animaux sensibles	
III-2) par l'intermédiaire de vecteurs vivants ou inanimés	
III-3) la dispersion éolienne	
La prophylaxie médicale	62
I) Historique	62
II) La vaccination	63
III) Les raisons de l'arrêt de la vaccination en 1991	65
III-1) Arguments sanitaires	
III-2) Arguments économiques	
III-3) Arguments commerciaux	
IV) La vaccination d'urgence	69

La prophylaxie sanitaire	71
*Défensive :	71
1) éviter l'apparition du virus	
2) traçabilité	
3) détection rapide du virus	
*Offensive :	74
1) délimitation des zones	74
2) contrôle des déplacements	75
3) enquête épidémiologique	77
4) le stamping-out	78
5) destruction des cadavres	80
6) désinfection	81
7) devenir des produits animaux	83
Résumé de l'épizootie 2001	84
I) Situation au Royaume-Uni	84
II) Situation en France	89
III) Situation dans les autres pays d'Europe	92
-Irlande	
-Pays-Bas	
-Allemagne	
IV) Le bilan au niveau de l'Union Européenne	95
Les perspectives d'avenir	97
Conclusion	99
Bibliographie	100



INTRODUCTION

Les animaux de rente, particulièrement les bovins, ovins et porcins, sont sujets à des atteintes de type infectieux, relativement répandues qu'elles soient d'étiologie virale, bactérienne ou parasitaire.

Parmi les atteintes virales, nous observons que les animaux d'élevage paient un lourd tribut. Chez les bovins, rappelons la maladie des muqueuses et plus rarement la rhinotrachéite infectieuse. Les ovins peuvent être touchés par l'agent de la fièvre catarrhale et la peste porcine touche actuellement la France.

Devant l'ampleur du phénomène médiatique intervenu au printemps 2001 en Grande-Bretagne, lors de la résurgence de la fièvre aphteuse qui a décimé nombre de cheptels ovins, il nous a semblé intéressant d'étudier cette maladie qui semblait apparemment disparue de l'Europe.

Notre étude sera divisée en quatre parties :

Le premier chapitre portera sur l'étude de l'agent causal. Nous constaterons à travers la description de sa structure et de sa composition chimique, suivie de celle de son cycle, que le virus de la fièvre aphteuse possède des propriétés antigéniques et physico-chimiques particulières.

Le deuxième chapitre traitera de la symptomatologie de la maladie chez les principales espèces animales touchées. La pathogénie précisera l'évolution du virus dans l'organisme des malades puis nous nous attacherons à définir les moyens utilisés pour mettre en évidence sa présence, à des fins diagnostiques.

La troisième partie sera consacrée à l'épidémiologie de cette maladie.

Enfin, une quatrième partie abordera les mesures de prophylaxies médicale et sanitaire à travers les événements marquants de l'épizootie du printemps 2001.

DESCRIPTION DU VIRUS

I] TAXONOMIE

Le virus de la fièvre aphteuse appartient à la famille des *Picornaviridae* et il est le chef de file du genre *Aphthovirus*. La famille des *Picornaviridae* a été officiellement créée en 1970, lors du Congrès International de Microbiologie qui s'est tenu à Mexico, elle est actuellement divisée selon des critères physiques et génétiques en différents genres indiqués dans le tableau 1.

Famille des <i>Picornaviridae</i>	
Genre	Membres
Entérovirus	Poliovirus 1,2,3 Virus Cocksackie Virus Echo Entérovirus humains, simiens, bovins, porcins
Rhinovirus	Rhinovirus humains Rhinovirus bovins
Cardiovirus	Virus de l'encéphalo-myocardite murine Virus Mengo
Aphthovirus	Virus de la fièvre aphteuse
Hepatovirus	Virus de l'hépatite A
Parechovirus	Parechovirus humains

Tableau 1. Classification dans la famille des *Picornaviridae* [8].

C'est en 1897 que Löffler et Frösch [16] élucidèrent la nature transmissible de la fièvre aphteuse et démontrèrent pour la première fois qu'une maladie animale pouvait être causée par un virus. Depuis cette découverte, les connaissances se sont accumulées. La création de plusieurs instituts spécialisés dans l'étude de la maladie, la nécessité de produire en grande quantité un vaccin efficace, les travaux réalisés sur les *Picornaviridae* et en particulier le virus de la poliomyélite, ont permis d'acquérir

rapidement un grand nombre de connaissances sur la composition chimique et la structure du virus aphteux.

II] STRUCTURE ET COMPOSITION CHIMIQUE

Le sigle Picorna vient de pico et de RNA, les virus de cette famille ont en effet une taille comprise entre 22 et 30 nm et possèdent un ARN monocaténaire. Selon Bachrach [9], le virus est composé de 69% de protéines et de 31% d'ARN. En 1969, sa composition protéique est déterminée et, en 1977, la carte génétique [8] est établie.

II-1) La capside

Le virus de la fièvre aphteuse présente une capside protéique dépourvue de peplos (figure 1).

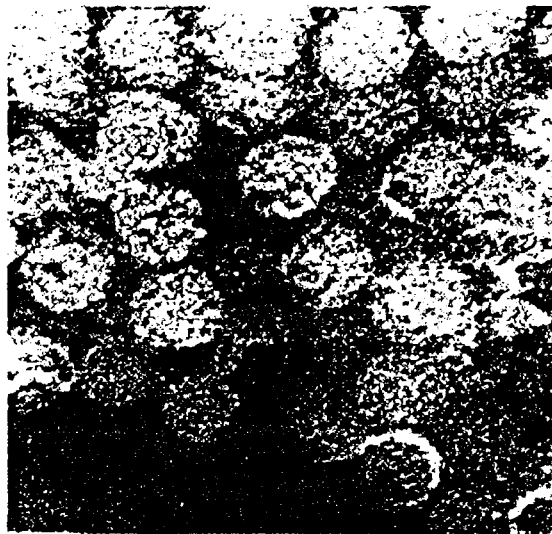


Figure 1 : capsides et capsomères après contraste négatif. Grossissement 640000X [14].

Sa symétrie est icosaédrique, c'est à dire formée de 20 triangles équilatéraux contigus ordonnés sur un sphéroïde. A travers ce corps, on peut faire passer 3 axes de symétrie différents. Sa rotation autour de ces axes fait apparaître 2,3 ou 5 fois la même image. Les axes de symétrie-5 passent par les angles de l'icosaèdre, ceux de symétrie-3 par le centre de l'un des triangles équilatéraux et ceux de symétrie-2 par le milieu de l'une des arêtes (figure 2).

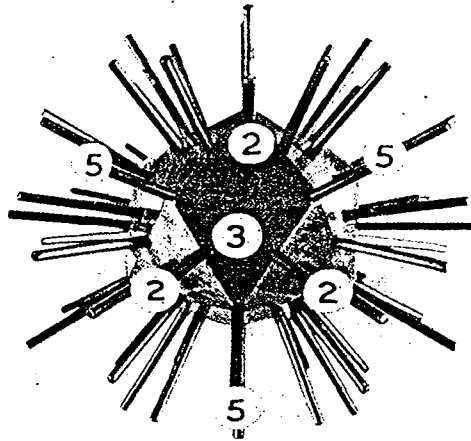


Figure 2. Modèle d'icosaèdre avec les axes de symétrie [14].

La capside est composée de 60 protomères formés chacun de 4 polypeptides appelés « Viral Protein » (VP1 à VP4) arrangés en quantité équimoléculaire.

VP1, VP2 et VP3 ont un poids moléculaire sensiblement identique de 24000 et se trouvent exposées à la surface de la capside, avec les extrémités N-terminales de VP1 et VP3 plus ou moins hydrophobes, imbriquées et enfouies vers l'intérieur. VP1 et VP2 sont également associées par des liaisons disulfures, au moins pour le sérotype O et on retrouve également des dimères de VP3 maintenus aussi par des liaisons disulfures. Une face de l'icosaèdre est donc constituée par 3 molécules de chacun des peptides majeurs.

La protéine VP4, de poids moléculaire 8000, possédant un groupement myristilé à son extrémité N-terminale est la seule protéine virale à être modifiée après la traduction. VP4 est complètement à l'intérieur de la capside, au contact de l'ARN. Elle peut être considérée comme l'extension N-terminale de VP2.

Lors de la production virale in vitro mais aussi in vivo, différents types de particules sont présents:

- * les grosses particules de 27 nm représentent le virus : leur constante de sédimentation est de 146S et leur densité 1.43.
- * les particules de 75S correspondent à des capsides vides : elles sont aussi réactives sur les plans antigéniques et immunogéniques que les précédentes.
- * les particules de 14S sont des structures intermédiaires présentes avant l'assemblage de la capside et composées de VP0, VP1 et VP3.
- * lors de la purification par des centrifugations en chlorure de césium ou sous l'effet d'un $\text{pH} < 7$, la particule virale se dissocie en particules de 12S formées de VP1, VP2 et VP3, représentant l'une des 20 faces de l'icosaèdre. En fait, la cohésion des pentamères en capside stable est due à des liaisons hydrogènes faibles entre résidus histidine dont le pK est précisément voisin de 7. Ces particules de 12S, bien que composées des protéines de structure, réagissent sur le plan immunologique plus faiblement que les particules complètes.

Des fonctions biologiques aussi importantes que les interactions avec les récepteurs cellulaires et le système immunitaire de l'hôte ou la décapsidation de l'ARN, sont étroitement liées à la structure tertiaire de la capside. VP1, VP2 et VP3 possèdent une structure remarquablement identique : un feuillet bêta à 8 brins nommés par des lettres de B à I et reliés par des boucles plus ou moins importantes et plus ou moins exposées selon les virus (figure 3). Cette structure est retrouvée non seulement pour les protéines de tous les *Picornaviridae*, mais également dans d'autres familles de virus à ARN à capside icosaédrique, notamment les virus des plantes.

L'analyse par diffraction des rayons X montre que le virus de la fièvre aphteuse diffère des autres *Picornavirus* d'une part par la présence d'une boucle proéminente d'environ 25 acides aminés (plus ou moins 3 ou 4 selon les sérotypes) correspondant à la boucle GH de VP1, d'autre part par l'absence d'un "canyon" entre les protéines VP1, VP2 et VP3, sorte de dépression parcourant la capside, due aux protubérances des protéines et au fond de laquelle se trouvent les sites de reconnaissance des récepteurs cellulaires pour les rhinovirus et les entérovirus par exemple.

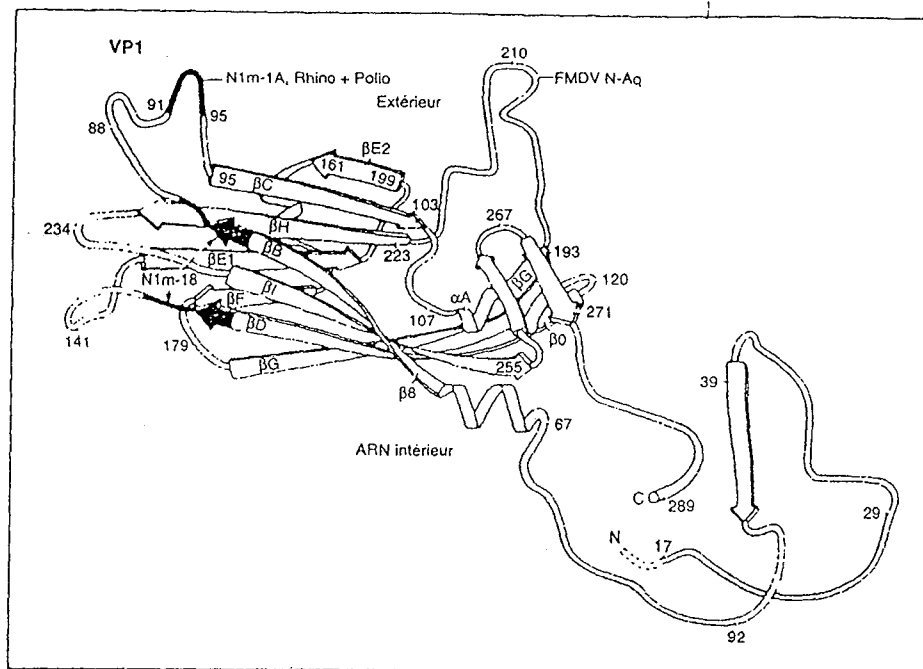


Figure 3. Conformation de la protéine structurale de VP1 [8].

La protéine VP1 est donc localisée dans la partie interne de la capside mais présente un déterminant antigénique majeur au niveau d'une boucle désordonnée qui fait saillie à la surface de la capside (et envers laquelle sont dirigés de manière prédominante les anticorps neutralisants).

Dans toutes les souches de virus de la fièvre aphteuse analysées, cette grande boucle GH, qui est par ailleurs un site immunodominant extrêmement variable dans sa composition, possède à son sommet un triplet arginine-glycine-acide aspartique (ou RGD selon l'abréviation en usage) essentiel à la fixation aux récepteurs cellulaires.

II-2) Le génome

La capside protéique protège une molécule d'ARN très compactée de 8.5 kilobases.

L'ARN est un simple brin, de structure linéaire et de polarité positive, c'est à dire pouvant être traduit directement en protéine.

De part et d'autre de la région codante se trouve en 5' la région non traduite ou 5'NTR (Non Translated Région) de 1200 bases et en 3' une courte séquence non traduite (3'NTR) de 87 bases suivie d'une séquence polyAdénilique de longueur variable (figure 4).

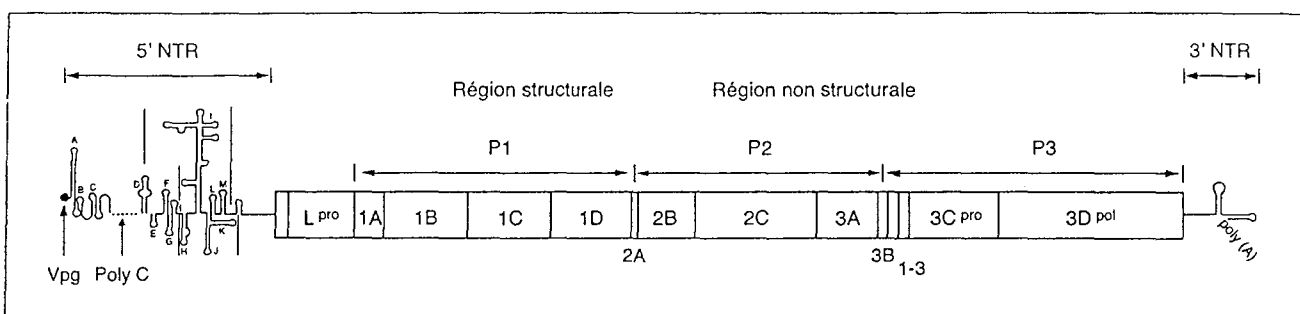


Figure 4. Structure du génome. L'ARN simple brin est représenté par un trait continu dans les régions non traduites (5'NTR et 3'NTR). Les régions traduites sont représentées par des rectangles et les barres verticales correspondent aux sites de clivages des protéases. VPg : protéine liée au génome ; Lpro et 3Cpro : protéases L et 3C ; 3Dpol : polymérase 3D [8].

La région 5'NTR

Représentant plus de 10% du génome, cette région riche en structures secondaires joue un rôle indispensable en apportant les signaux nécessaires à la traduction, la réplication et l'encapsidation de l'ARN viral. Une petite protéine de 24 acides aminés VPg (Viral genome linked Protein) se trouve liée en 5' de façon covalente à chaque molécule d'ARN par une liaison phosphodiester entre l'acide uridylique terminal et une tyrosine toujours présente en position 3 dans la protéine. Cette liaison est probablement auto

catalysée par la protéine VPg.

L'ARN présente à son extrémité 5' des structures complexes en forme de boucles. Ces structures, ainsi que les séquences nucléiques correspondantes, apparaissent très conservées, démontrant l'importance du maintien de ces signaux pour la multiplication du virus. Une séquence de polyC de 100 à 170 nucléotides sépare les premières structures secondaires en 5', correspondant aux signaux de réplication et d'encapsidation, de celles constituant les sites de fixation des ribosomes ou IRES (International Ribosome Entry Site). La longueur de cette séquence polyC a été corrélée à la virulence des souches du virus de l'EMC (encéphalomyocardite, cardiovirus) chez la souris. Chez les bovins, les données apparaissent contradictoires. Le rôle de cette séquence polyC, non indispensable à la réplication, activatrice des protéines kinases cellulaires et hautement toxique pour les cellules procaryotes, est inconnu mais on peut supposer avec Edgington [8] que ses interactions avec les protéines kinases, première ligne de défense des cellules eucaryotes, soit en définitive favorable au virus.

Les dernières structures secondaires avant la région codante correspondent à l'IRES, initiant la traduction.

III] MULTIPLICATION DU VIRUS

L'événement initial du cycle viral est l'attachement du virus au(x) récepteur(s) cellulaire(s) suivi de la pénétration de l'ARN viral dans le cytoplasme. L'ARN viral peut être immédiatement traduit en protéines et les protéines de la réplication assurent ensuite sa multiplication. Enfin, l'assemblage des capsides et la libération des particules virales lors de la lyse cellulaire terminent le cycle (figure 5).

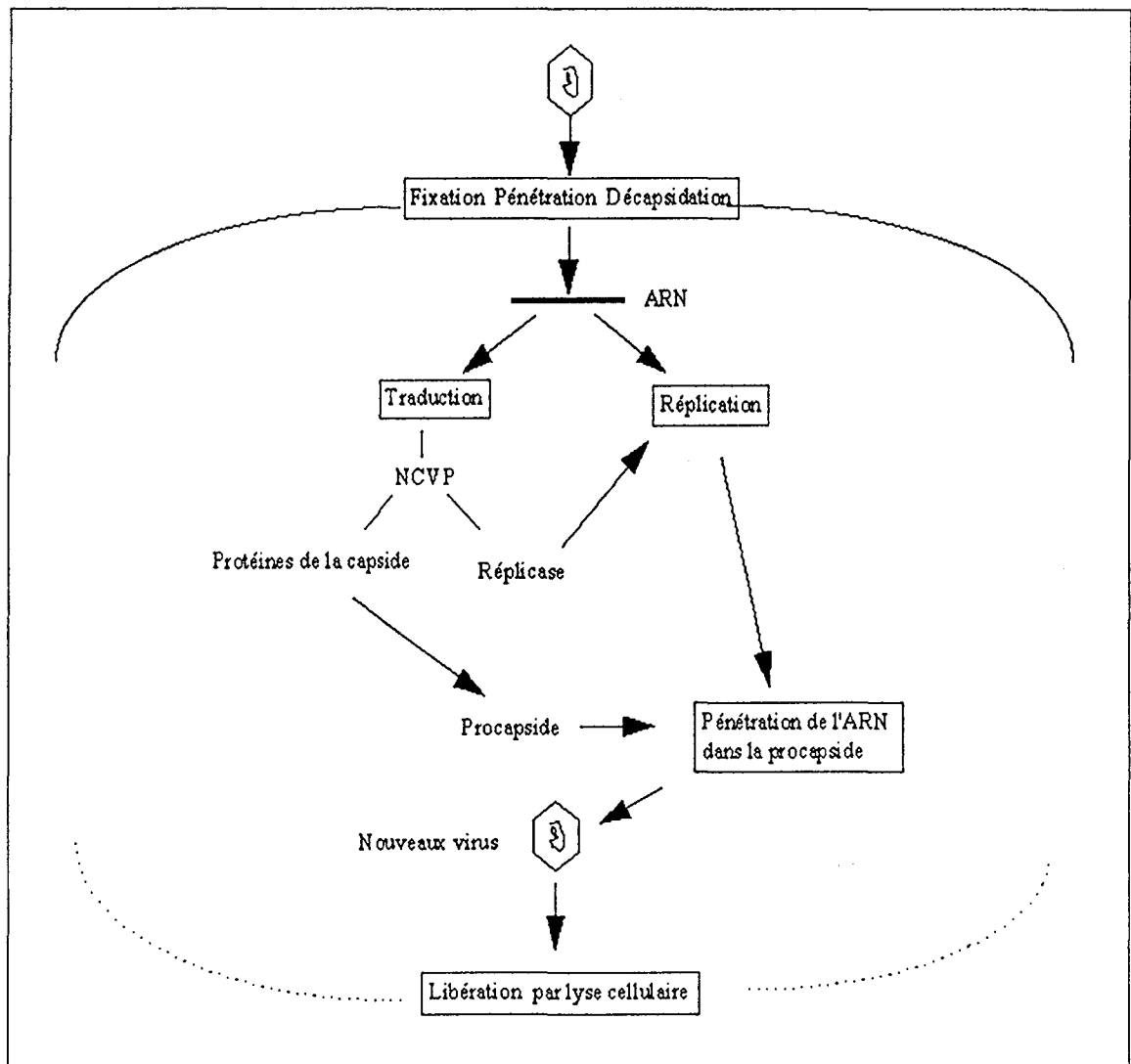


Figure 5. Cycle viral du virus de la fièvre aphteuse [20]

III-1) Interaction avec la cellule

La baisse du pouvoir antigénique et infectieux observée chez le virus, dès lors que VP1 est absent ou que sa structure est dégradée, montre l'importance de cette protéine et plus précisément de sa boucle GH. De même, plusieurs expériences (clivage de la boucle par la trypsine, interactions avec des anticorps dirigés contre cette boucle, compétition avec des peptides possédant RGD et construction de virus délété de cette séquence) démontrent que cette séquence comprenant le triplet RGD est bien le site d'interaction du virus avec le récepteur cellulaire (intégrine $\alpha v \beta 3$) et qu'elle est nécessaire à son infectiosité.

Cependant, à l'instar d'autres virus tels que les herpès virus, le virus de la fièvre aphteuse utilise un second récepteur de moindre affinité, constitué de sulfates d'héparane, largement présent à la surface cellulaire. Sur certaines souches virales ayant subi de nombreux passages en culture cellulaire, ce second récepteur, en quelque sorte sélectionné, devient indispensable et permet l'infection des cellules indépendamment des intégrines. Les sites de fixation de ces aminoglycanes ont été localisés sur la capside, à l'interaction des 3 protéines VP1, VP2 et VP3 avec un rôle critique pour l'histidine 56 de VP3. Cette histidine est souvent mutée pour une arginine dans les virus adaptés à la culture cellulaire, augmentant ainsi l'affinité pour ces sucres.

Les récepteurs cellulaires viraux sont les déterminants principaux mais non exclusifs du tropisme du virus et de la pathogénie de l'infection. L'intégrine $\alpha v \beta 3$, associée aux sulfates d'héparane très ubiquitaires, sont les récepteurs spécifiques du virus de la fièvre aphteuse.

Si les récepteurs sont bien identifiés, la suite des *événements* est plus hypothétique. Contrairement aux *Rhinovirus* et aux *Poliovirus*, la capside du virus de la fièvre aphteuse ne change pas de conformation suite à l'interaction avec son récepteur, ce changement de conformation étant un préalable indispensable à la décapsidation. Il est très probable que le virus pénètre dans la cellule par endocytose et que l'acidification des endosomes soit seule responsable de la décapsidation et du relargage de l'ARN.

III-2) Réplication

La réplication a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte en association avec les membranes cellulaires lisses. Les grandes étapes sont connues depuis 30 ans mais, dans le détail, beaucoup d'interrogations subsistent.

Dans un premier temps, l'ARN viral est copié de 3' en 5' par la réplicase virale (ARN polymérase ARN-dépendante) pour la synthèse d'une chaîne d'ARN complémentaire (ARNc) ou brin négatif. La molécule à 2 brins ainsi obtenue constitue la forme répliquative (FR). Dans un deuxième temps, la chaîne d'ARNc sert de matrice pour la synthèse de l'ARN viral positif (figure 6). Ces molécules en cours de réplication se nomment intermédiaires de réplication (IR).

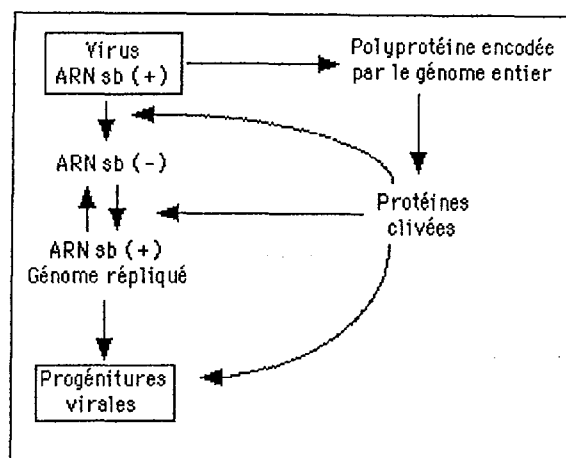


Figure 6. Forme répliquative du virus de la fièvre aphteuse [20].

Les molécules en cours de synthèse se suivent sur la même matrice (4 à 5 par molécule), mais elles peuvent être orientées vers la traduction (la synthèse des protéines virales et la réplication de l'ARN étant concomitantes) ou l'encapsidation. On ne sait rien des mécanismes qui destinent les chaînes vers l'une ou l'autre voie, sinon que tous les ARN nouvellement synthétisés ou engagés dans la réplication sont liés à la molécule VPg, à l'inverse des ARNm situés sur les polysomes (VPg est probablement excisée par une enzyme cellulaire).

Les fragments 3AB et 3B (figure 4) liés à l'ARN forment le complexe d'initiation sur le brin positif, 2C est une ATPase liée à l'ARN viral et aux membranes cellulaires par l'intermédiaire de 2B ou de 3AB. VPg, codée dans la région 3B, est sous sa forme

uridyliée l'amorce nécessaire à l'ARN polymérase 3D. Son rôle est fondamental et le fait qu'elle soit codée en trois exemplaires prouve son importance.

L'ARN polymérase 3D, en présence de polyA, effectue aussi l'uridylation de 3B. 3AB amplifie l'action de la polymérase 3D, stimule la protéolyse de 3CD pour libérer 3C et 3D et appartient aussi au complexe d'initiation sur le brin négatif. On retrouve aussi, associés à 3AB, des dimères et des oligomères de 3D.

La nécessité et le rôle éventuel des protéines cellulaires sont des plus controversés. Les signaux qui pourraient représenter certaines structures secondaires de l'ARN en 5' et 3' ainsi que des structures de l'IRES pour la réplication sont actuellement très étudiés par mutation, construction de virus hybride.

Outre leur rôle dans la réplication, les protéases 3A et 2C exercent un profond effet cytotoxique lors de leur expression en cellule eucaryote ou procaryote. Elles sont à l'origine de l'effet cytopathogène caractéristique : prolifération des vésicules intracellulaires, modification de leur perméabilité, inhibition du transport intracellulaire des protéines, altération du cytosquelette. Ces effets commencent très tôt après l'infection virale près de la membrane nucléaire et s'étendent ensuite à tout le cytoplasme conduisant à la lyse cellulaire et à la libération des particules virales.

III-3) Traduction

L'ARN viral contient un seul gène codant pour une seule grande protéine de 2332 acides aminés ou polyprotéine, précurseur très instable car clivé au cours de sa synthèse en 3 polypeptides primaires de masse moléculaire 12500, 35000 et 90000. Ceux-ci subissent ensuite des coupures secondaires pour arriver à 12 protéines finales, indépendamment des produits intermédiaires.

Cette stratégie d'expression nécessite la présence de protéases virales, très spécifiques de leur substrat.

Contrairement aux ARNm cellulaires qui sont reconnus par leur coiffe méthyl-guanidine puis lus par le ribosome jusqu'à la rencontre d'un codon AUG entouré d'une séquence consensus favorable, les ARN des *Picornaviridae* (ainsi que d'autres familles

virales) recrutent les ribosomes par l'intermédiaire de structures secondaires juste en amont du ou des codons AUG initiateurs.

La traduction est initiée par l'intermédiaire d'un IRES qui permet au virus de continuer sa synthèse protéique alors que les protéases virales ont inhibé à la fois les mécanismes de reconnaissance des ARNm cellulaires et leur synthèse = « shut off des synthèses cellulaires ». La coiffe méthyl-guanidine des ARNm cellulaires est reconnue par un ensemble de 4 protéines appelées facteurs d'initiation eucaryotes (eIF) associées en complexe d'initiation (eIF4). La protéine eIF4G est spécifiquement dégradée par la protéase L et la protéase 3C participe aussi au shut off par son action sur l'histone H3, diminuant la transcription.

Les protéines cellulaires sont nécessairement impliquées dans la reconnaissance de l'IRES du virus. En effet, l'efficacité de la traduction de l'ARN viral varie selon l'origine des extraits cellulaires ; en outre, la reconnaissance de l'ARNm viral a lieu avant la synthèse des protéines non structurales. Parmi ces protéines, ont été reconnus avec certitude la protéine PTB (polypyrimidine tract binding protein, protéine associée à l'épissage des ARNm cellulaires) et le facteur eIF4B. La présence ou l'absence de ces facteurs, leur abondance, contribuent autant que le récepteur cellulaire à déterminer le tropisme viral et la pathogénicité.

Comme pour tous les *Picornavirus*, la première partie de la polyprotéine (P1) est codée par la région de l'ARN située près de l'extrémité 5', elle correspond aux protéines de structure et la seconde (P2-P3) aux protéases et aux protéines intervenant dans la réplication virale et l'inhibition de la synthèse cellulaire, comme le montre la figure 7.

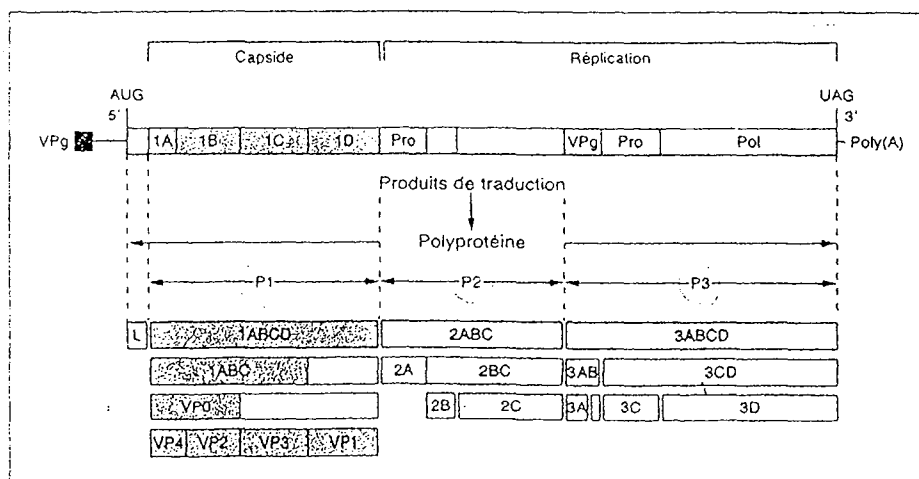


Figure 7. Organisation génétique et expression des protéines virales [8].

La maturation par clivages co-traductionnels ou post-traductionnels de la polyprotéine permet donc la libération des protéines virales indispensables au cycle productif. Le processus de maturation est entièrement réalisé par des protéases à cystéine nommées protéase L, protéase 2A et protéase 3C qui peuvent être caractérisées par leur mécanisme protéolytique, leur spécificité de substrat et leur structure tridimensionnelle. La maturation de la polyprotéine se fait de façon séquentielle ; les événements primaires de clivage font intervenir la protéase L et la protéase 2A, ces 2 oligopeptides participant ponctuellement à la maturation. Ils présentent en effet la propriété de s'autocliver à leur extrémité C-terminale. La protéase L clive à la jonction L/1A et la protéase 2A dissocie les précurseurs LP12A et 2B2CP3.

Tous les autres clivages, notamment pour générer les protéines de capsid VP0, VP1 et VP3, sont effectués par la protéase 3C ou son précurseur 3CD. Elle intervient dans l'étape primaire de maturation mais est aussi responsable des événements de maturation secondaire impliquant un processus post-traductionnel.

Toutefois, le clivage de VP0 en VP2 et VP4, dernière étape de maturation des capsides, est lié à l'encapsidation de l'ARN, mais les modalités de cette dernière restent du domaine des hypothèses. La structure interne de la capsid influe aussi sur sa capacité à relarguer l'ARN. Des mutations ponctuelles au niveau du site de clivage de VP0 pour former VP4 et VP2 conduisent à l'obtention de provirions non infectieux. Ces particules sont stables, se fixent aux récepteurs cellulaires, se dissocient à pH <6 comme les particules parentales mais la pénétration de l'ARN dans le cytoplasme ne s'effectue pas correctement.

De nombreux virus à ARN (*Flaviviridae*, *Comoviridae*, *Sequiviridae*) partagent avec les *Picornavirus* cette organisation génétique : un seul grand gène codant pour une polyprotéine maturée ensuite. Cette stratégie offre l'avantage d'obtenir plusieurs protéines fonctionnelles à partir d'un minimum d'information génétique. Le génome fait ainsi l'économie des éléments régulateurs de l'expression de différents gènes (éléments régulateurs éliminés au cours de l'évolution?). Par ailleurs, les polypeptides intermédiaires produits lors de la maturation de la polyprotéine ont souvent des fonctions différentes de celles des produits terminaux. C'est ainsi que le polypeptide 3CD est une protéase, après clivage, 3D est une polymérase avec des propriétés hélicase et nucléase. En revanche, ce système offre peu de régulations quantitatives, les protéines étant produites en quantité équimoléculaire.

IV] PROPRIETES DU VIRUS

IV-1) Antigénicité

Le virus supporte une variabilité antigénique qui se manifeste par l'existence de 7 types immunologiques et sérologiques. Le tableau 2 nous montre que trois sont largement répandus, dits "ubiquitaires" ou "européens" car individualisés en France dans les Ardennes (type A) et dans l'Oise (type O) par Vallée et Carré (1922), puis en Allemagne (type C) par Waldmann et Trautwein (1926) [5]; Trois types sud-africains (South African Territories) ont été décrits par les Anglais à Pirbright en 1954 : les types SAT-1, SAT-2, et SAT-3 (essentiellement trouvé chez le buffle d'Afrique). Récemment, l'existence d'un type asiatique ASIA-1 a été rapportée, dont on sait simplement qu'il a été détecté au Pakistan, aux Indes, à Hong Kong et en Thaïlande.

CONTINENT	TYPE
Amérique du Sud	O, A, C
Europe	O, A, C
Afrique	O, A, C SAT1, SAT2, SAT3
Asie	OAC ASIA1

Tableau 2. Répartition des sérotypes du virus selon les continents [31].

Le virus de la fièvre aphteuse avec, d'une part son site de fixation aux récepteurs cellulaires très exposé sur la boucle GH et imbriqué dans le site antigénique immunodépendant, d'autre part ses sites de fixation aux sulfates d'héparane chevauchant d'autres sites antigéniques, contredit l'idée généralement admise que les sites de fixation indispensables à la survie du virus se devaient d'être indépendants des sites antigéniques, soumis eux à la sélection immunologique et de ce fait aux mutations. Fry et al. [8] ont ainsi émis l'hypothèse que la variabilité des sites antigéniques qui porte en

fait sur les acides aminés voisins des résidus critiques pourrait apporter un avantage à long terme, en permettant par exemple la sélection d'un autre récepteur de la même famille, comme cela a pu être le cas avec de nombreux virus pathogènes comme ceux de la grippe et du sida.

Intimement liés à la structure de la capside, les sites antigéniques du virus se retrouvent aussi très exposés en surface, ce qui est déjà plus conventionnel. La technique de choix qui a permis la localisation des épitopes est le séquençage des variants résistants à la neutralisation par des anticorps monoclonaux et la comparaison des séquences avec celle de la souche parentale pour localiser les mutations. Les interactions des anticorps monoclonaux avec des peptides de synthèse ont aussi permis de confirmer les épitopes.

C'est ainsi que pour les types O, 4 sites antigéniques distincts induisant des anticorps neutralisants ont été localisés, 3 pour le type C, 4 à 7 selon les études pour le type A et 4 pour le sérotype Asia 1, comme l'indique le tableau 3.

Localisation	Dénomination selon le type viral					
	O	C	A10	A12	A22	A5
VP1 B-C	3					
VP1 G-H	1a,5	A	1	2	1	
VP1 H-1			4	1		
VP1 C terminale	1b	C,D	2	3,4		2
VP2 B-C	2	D	3			1
VP2 E-F	2					
VP3 B-B	4	D	5			
VP3 B-C			3			
VP3 E-F			3			
VP3 G-H				4		
VP3 H-I			3			

Tableau 3. Localisation des sites antigéniques [8].

Pour tous les sérotypes, la grande boucle VP1GH est le site immunodominant (dérive antigénique fréquente à ce niveau) avec plusieurs épitopes se chevauchant, épitopes linéaires pour les sérotypes A et C, conformationnels pour le type O. La partie C-terminale de VP1, la boucle BC de VP1 et VP2, de petites boucles sur VP3 sont également reconnues dans plusieurs sérotypes.

La variabilité phénotypique du virus de la fièvre aphteuse ne souffre donc aucun doute et les 7 sérotypes différents sont caractérisés par le fait qu'il n'y a pas de protection croisée. A l'intérieur du sérotype, de multiples sous-types ou variants ont également été identifiés. On distingue ainsi 11 sous-types O, 24 sous-types A, 4 sous-types C et 7 sous-types pour SAT1, 3 pour SAT2, 4 pour SAT3.

La diversité est présente aussi sur le plan biologique, des différences de pouvoir pathogène, de sensibilité au pH, à la température, dans la taille des plages en culture cellulaire ont été observées selon les isolats. La souche de type O, isolée récemment sur les porcs à Taiwan, n'est pathogène que pour cette espèce et n'établit pas d'infection chez les bovins.

La pluralité du virus de la fièvre aphteuse est en fait inhérente à sa nature. L'ARN polymérase virale, à chaque cycle de réplication, fait une erreur d'incorporation d'environ un nucléotide par génome (1 sur 10000). Aucun système de correction ou de réparation (tels que ceux mis en oeuvre dans le noyau de la cellule eucaryote) n'intervenant, on arrive ainsi à une hétérogénéité des génomes dans la population virale, laquelle devient un ensemble de variants relativement proches désignés par le terme de quasi-espèces. Certaines mutations sont létales, mais les autres s'accumulent et modifient peu à peu la séquence génomique et les séquences en acides aminés des protéines structurales et non structurales du virus. Dans une population de virus aphteux, il n'existe probablement aucun virus identique à un autre. Le virus puise dans cette quasi-espèce qui est un ensemble de mutants viraux pour faire émerger un mutant apte à s'adapter à de nouvelles situations. En fait, ce taux de mutation élevé n'est pas sans intérêt pour le virus et lui confère un potentiel évolutif et adaptatif très important. Ces mutations continues peuvent également expliquer la faible efficacité de certaines vaccinations du fait de l'éloignement entre le virus utilisé lors de la fabrication du vaccin et celui contre lequel on entend protéger les animaux. La recombinaison intratypique et intertypique entre deux virus qui peuvent coexister dans le pharynx d'animaux atteints constitue un autre mécanisme par lequel des phénomènes de mutation plus importants peuvent intervenir. Holland et coll. prétendent que l'évolution rapide des virus est favorisée par les conditions qui conduisent à une perte d'équilibre des populations, sous l'effet des modifications environnementales. Cela pourrait résulter d'infections séquentielles touchant de nouveaux hôtes ou, dans le contexte des infections persistantes, plus vraisemblablement de nouveaux types cellulaires.

Cependant, une analyse fine des sites antigéniques parmi les différents isolats sélectionnés en l'absence ou en présence de pression immunitaire montre que le nombre de substitutions possibles est limité. On retrouve souvent les mêmes substitutions à certains sites. De plus, la structure tertiaire des protéines, responsable du maintien de la capsid, impose des contraintes strictes ainsi que la conformation de la boucle GH de VP1 pour la liaison de la séquence RGD au récepteur cellulaire.

Les acides aminés impliqués dans les interactions avec les résidus voisins et le maintien de la structure sont rarement substitués ou alors par des résidus équivalents sur le plan biochimique. Par ailleurs, il n'a jamais été observé de délétions au niveau des séquences codant pour les protéines de structure. C'est pourquoi le nombre de sérotypes et de sous-types n'est pas infini.

Les mêmes limitations au nombre de substitutions possibles s'appliquent aussi aux protéines non structurales en raison de leur rôle multifonctionnel, de la nécessité de respecter les sites actifs des protéases, les sites de coupure des précurseurs.

Les substitutions ou les délétions possibles dans la région 5'NTR viral respectent toujours les structures secondaires, notamment au niveau de l'IRES.

Il apparaît aussi que la variation des souches isolées in vivo est moindre que celles des souches adaptées à la culture cellulaire. En fait, la persistance et la transmission du virus chez ses hôtes naturels restreignent les possibilités de variation du virus.

IV-2) Comportement du virus vis à vis des agents physico-chimiques

*** Les agents physiques**

Influence du pH sur la stabilité du virus

Sur la carcasse de l'animal abattu, la formation d'acide sarcolactique au cours du processus normal d'établissement de la rigidité cadavérique, inactive le virus dans le système musculaire et tous les tissus sièges de l'acidification, contribuant ainsi à l'assainissement des viandes. La congélation rapide suspendant l'acidification, conserve la virulence dans le muscle jusqu'à la décongélation. Les ganglions lymphatiques, le foie, les reins, la moelle osseuse, la graisse, le rumen (chez les bovins) et d'autres

organes, y compris le sang ne s'acidifiant pas comme le reste du corps, demeurent virulents pendant des semaines. Les mesures de pH montrent que la formation d'acide dans l'apparition de la rigidité cadavérique ne diffère pas sensiblement chez le porc de ce qu'elle est chez le bœuf ou les déchets de bœuf.

La littérature sur le virus de la fièvre aphteuse renferme plusieurs articles sur les effets de la concentration en ions hydrogène. En général, il semble que les milieux au pH compris entre 7.4 et 7.6 sont les plus favorables à la survie du virus. Un glissement dans un sens ou dans l'autre rend les conditions de survie moins bonnes, mais l'inactivation n'intervient que si le pH est en dessous de 6 ou au-dessus de 9 (il existe de faibles variations suivant les souches).

Effet de la température

On admet généralement qu'une température $>50^{\circ}\text{C}$ inactive graduellement le virus de la fièvre aphteuse et que les températures atteintes par la pasteurisation (61 à 63°) pendant 30 minutes ont le même effet. Il faut également noter que le virus est plus sensible à la chaleur humide (résiste 30 minutes à 65°C) qu'à la chaleur sèche ($2\text{h}30$ à 70°C) [19]. Après congélation allant de -30° à -70° , le virus conserve son pouvoir pathogène pendant des années.

Effet du rayonnement ultra-violet

Lorsqu'il est exposé aux rayons du soleil surtout en couche mince, le virus est aisément détruit, mais lorsqu'il est contenu dans des fragments de tissus ou dans des matériaux divers contaminés (poils, nourriture, matériel divers), il peut rester infectant pendant plusieurs semaines, dans les conditions moyennes de l'étable ou de la ferme.

Influence de l'humidité

L'humidité relative est un facteur essentiel de la survie du virus : elle doit être supérieure à 55%. Dans ce cas, le virus en aérosol reste infectieux à 20°C comme s'il était dans un milieu de culture.

*** Les désinfectants chimiques**

De nombreux essais ont porté dans le passé sur les effets virucides de diverses substances chimiques.

La solution de soude à 8 pour mille détruit le virus en moins d'une minute. Le carbonate de sodium anhydre en solution à 4 ou 5% (pH 11.6) donne également de bons résultats.

Le virus est aussi sensible à l'acide citrique à 0,2%, à l'acide acétique à 2%, à l'acide sulfamique et aux oxydants ; les hypochlorites (eau de javel 1/10ème) sont actifs mais d'utilisation plus limitée en raison de leur inactivation rapide en présence de matières organiques.

Le virus résiste bien aux solvants des lipides, éther et chloroforme, fluorocarbones utilisés pour sa purification. Il résiste aussi à l'alcool à 70°, aux ammoniums quaternaires, détergents neutres et au désoxycholate de sodium du fait de l'absence d'enveloppe.

On connaît de nombreuses substances chimiques qui inhibent le pouvoir infectieux du virus, tout en conservant sa structure protéique et donc son activité antigénique ; l'action du formol (0.5 pour 1000) a été longtemps mise à profit dans l'inactivation des souches vaccinales, mais il est abandonné aujourd'hui, au profit d'agents comme l'acéthyléthylène-imine, le glycidaldéhyde, l'hydroxylamine agissant directement sur l'acide nucléique sans altérer les protéines de la capsid support du pouvoir immunogène.

LES SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE

La fièvre aphteuse frappe les artiodactyles domestiques et sauvages (plus de 200 espèces répertoriées). Les ruminants tels que les bovins, les ovins, les caprins et porcins sont ainsi particulièrement touchés. Le porc est de loin l'espèce sensible qui excrète le plus de virus par voie aérienne, mais c'est le bovin qui est l'espèce réceptrice la plus sensible.

L'incubation est courte : la phase de multiplication du virus dure de 2 à 14 jours. Lors d'une épidémie, l'incubation est le plus souvent brève, proche de 2 à 3 jours et cela en particulier chez les porcs mais elle peut être plus longue, selon la souche du virus en cause et selon l'intensité et la nature de la contagion. Cette période d'incubation peut même atteindre 21 jours chez les animaux possédant un certain degré d'immunité. On observe de longues périodes semblables dans les situations endémiques ou dans les régions où est pratiquée la vaccination.

La maladie s'exprime sous la forme d'une fièvre éruptive. La focalisation de l'éruption sous forme de lésions vésiculeuses met en jeu, d'une part, l'affinité toute particulière du virus pour les épithéliums mais aussi, les contraintes mécaniques (pressions, frictions, irritations...) auxquelles ceux-ci sont soumis. Ainsi la maladie est désignée sous le nom de « Foot-and-Mouth Disease » en Angleterre, la bouche et les pieds étant préférentiellement atteints. Les trayons et les tétines sont aussi les sites de prédilection du développement des lésions de même que l'extrémité supérieure du groin chez le porc suite aux mouvements de frottement.

I) Chez les bovins, une première phase correspond à l'apparition brutale d'une hyperthermie (supérieure ou égale à 40°C) accompagnée d'un état d'abattement, de tremblement, d'inappétence, de rumination irrégulière avec chute de la production lactée voire tarissement. Le mufle est congestionné, la muqueuse buccale hyperémique. Rappelons que le virus est excrété un jour avant l'apparition des signes cliniques.

2 à 3 jours plus tard, il est constaté une amélioration relative de l'état général correspondant à l'apparition des aphtes, c'est la phase d'état caractérisée par les trois localisations électives de l'éruption.

* La localisation buccale = stomatite aphteuse (et nasale) se traduit par des signes fonctionnels de ptyalisme abondant lié à l'inflammation de la muqueuse de la bouche, la salive s'écoule en longs filets des commissures labiales. La vache a du mal à prendre les aliments et pour tenter de soulager la douleur envahissant sa cavité buccale, l'animal présente des mouvements de mâchonnement à vide et fait entendre des bruits de succion.

L'examen de la bouche permet de constater la présence d'aphtes précédée d'une décoloration locale de l'épithélium (photos 1 et 2), dont la partie superficielle se soulève sous la pression de l'accumulation sous-jacente de « lymphes aphteuses » très riche en virus.

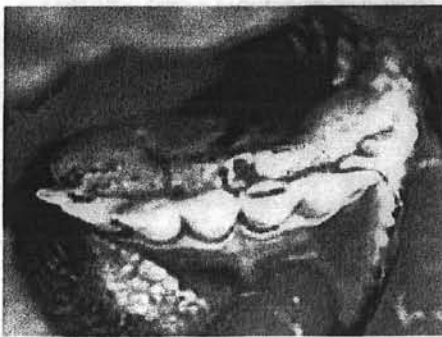


Photo 1 [28].



Photo 2 [25].

Vésicules (zones blanches) et ulcères superficiels (zones rouges) révélant la présence de lésions sur la gencive.

Ces aphtes se développent surtout à la face interne des lèvres, sur les gencives à la base du collet dentaire et notamment sur le bourrelet gingival supérieur, à la face interne des joues, sur le palais, sans oublier les faces latérales de la langue et sa face dorsale où ils peuvent être particulièrement volumineux. L'atteinte massive de la langue peut parfois lui donner, après rupture des aphtes, un aspect de langue pelée visible sur la photo 3. Des localisations erratiques peuvent se rencontrer plus rarement à la face externe des lèvres, sur le mufler, voire les conjonctives.



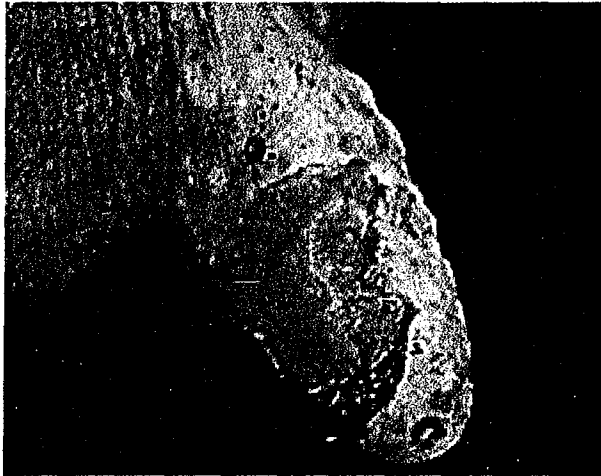
Photo 3. Rupture de l'épithélium sur la langue [25].

* L'atteinte podale est caractérisée par des manifestations de douleur à l'appui : piétinement en stabulation, boiteries en déplacement. Celle-ci devient manifeste à la simple palpation. On voit sur la photo 4 un soulèvement de l'épithélium des couronnes et des espaces interdigités, celui-ci pâlit, est distendu et se déchire facilement, offrant une porte d'entrée idéale aux surinfections bactériennes provoquant des lésions purulentes ulcérées plus ou moins profondes. Dans certains cas, il peut y avoir perte de sabot.



Photo 4. Aphtes rompues dans l'espace interdigité [25].

* L'atteinte mammaire = thélite vésiculeuse s'exprime de nouveau par l'apparition de larges vésicules isolées ou confluentes, bien développées en raison de l'élasticité du tégument. Il n'est pas rare de trouver une ou plusieurs vésicules à l'extrémité du trayon.



Celles-ci se déchirent facilement comme le montre la photo 5 et la douleur engendrée rend compte de mouvements de défense parfois violents à la tétée ou à la mulsion. La rétention lactée est alors propice au développement de mammites. Il faut aussi noter que le pis peut être la porte d'entrée du virus lorsque la mère est tétée par de jeunes infectés.

Photo 5. Ulcères aphteux sur le trayon [25].

Quelles que soient les muqueuses atteintes, les aphtes et les vésicules évoluent toujours avec la rupture de l'épithélium qui se détache en lambeau.

La phase terminale survient en 8 à 10 jours en l'absence de complications. Les lésions aphteuses cicatrisent « ad integrum » sous un enduit de fibrine dans la bouche, sous une croûte sur les trayons ou les pieds. On assiste à un retour progressif des fonctions digestives et l'hyperthermie s'estompe.

Les avortements toujours possibles sont rares, mais les veaux contaminés massivement à la mamelle sont très souvent emportés par une broncho-pneumonie ou une gastro-entérite aiguës dues à la généralisation du processus aphteux aux muqueuses profondes et à ses complications bactériennes. De même, une myocardite aiguë peut être rapidement fatale chez les jeunes sujets, mais il est important de souligner qu'en général la mortalité reste faible, bien qu'il s'agisse d'une des infections les plus contagieuses.

II) Chez les petits ruminants, le tableau clinique est comparable à celui



rencontré chez les bovins, mais les signes fonctionnels et locaux sont toujours plus discrets et se résument, bien souvent chez les caprins, à une atteinte buccale pouvant passer inaperçue (photo 6) ; ces infections souvent subcliniques dans cette espèce rendent la détection des foyers beaucoup plus difficiles, comme en témoignent les épisodes de fièvre aphteuse en Grèce en 1994, 1996 et 2001.

Photo 6. Ulcérations sur la gencive d'une chèvre [25].

Chez les ovins, les boiteries dominent (souvent un seul membre est atteint, photo 7) mais l'atteinte buccale est toujours présente (photo 8). Les avortements sont plus fréquents que chez les bovins ; là encore, les agneaux et les chevreaux à la mamelle sont les victimes de l'atteinte de leur mère. L'agalaxie est typique chez les brebis et les chèvres en période de lactation.



Photo 7. Ulcère interdigité surinfecté chez un mouton [25].



Photo 8. Aphtes non rupturées sur la langue d'un mouton [25].

III) Chez les porcins, les manifestations cliniques répondent au même schéma, mais la localisation buccale peut être ignorée en raison de sa discrétion et/ou des difficultés d'examen de la bouche. La formation de vésicules chez certains sujets (photo 9), rapidement rompues à l'extrémité supérieure du groin (photo 10), voire dans les narines, peut cependant attirer l'attention.

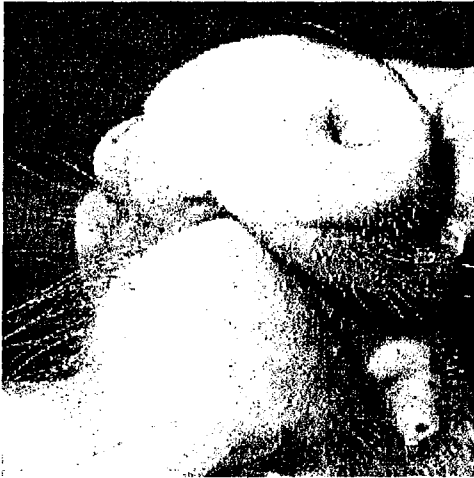


Photo 9. Formation de vésicules chez le porc [30].



Photo 10. Vésicule rompue sur le groin d'un porc [25].

Ce sont surtout les difficultés ambulatories qui caractérisent la fièvre aphteuse chez le porc. La localisation podale peut être, en apparence exclusive : elle demeure toujours très prononcée et douloureuse (photo 11). L'atteinte inflammatoire des couronnes et des coussinets plantaires se poursuit par un large décollement et une rupture rapide de ces tissus (photo 12). Une éruption vésiculeuse peut aussi apparaître sur les faces postérieures des métatarses et des métacarpes suite aux pressions et irritations provoquées par le décubitus. Le porc aphteux évite l'appui, reste volontiers couché, répugne à se déplacer. S'il y est forcé, il semble marcher sur des aiguilles. A un stade plus avancé, l'importance des délabrements, pouvant aller jusqu'à l'exongulation, le condamne au décubitus prolongé et à l'inanition. Les truies lactantes peuvent présenter des vésicules sur les tétes et les porcelets affamés par l'hypogalaxie ou l'agalaxie dont elles sont atteintes, sont rapidement victimes d'une contamination massive fatale. Dans

de rares éventualités, les lésions existent dans d'autres régions cutanées, telles que le périnée, la vulve ou le scrotum.



Photo 11. Lésions aphteuses dans l'espace interdigité chez le porc [25].



Photo 12. Fusion des aphtes avec décollement de l'épithélium sur le bourrelet coronaire du porc [25].

Chez toutes les espèces sensibles, la morbidité approche les 100% mais le taux de mortalité reste faible chez les animaux adultes (2 à 5%). Ce sont les jeunes animaux qui paient le plus lourd tribut à la fièvre aphteuse. La mortalité est de l'ordre de 95%. Cependant, rappelons que ces formes malignes fatales liées parfois à une atteinte cardiaque primitive, résultent le plus souvent d'une généralisation de l'infection virale aux muqueuses respiratoires ou digestives profondes, pouvant aussi frapper les adultes. Les femelles gestantes y sont particulièrement sensibles. L'avortement est d'ailleurs parfois un facteur d'alerte en absence de tout autre signe clinique. Mais dans la majorité des cas, la gravité du pronostic tient à la fréquence et à la gravité des complications et des séquelles, cela chez toutes les espèces :

a) l'amaigrissement et le retard de croissance dus à l'arrêt ou aux difficultés de l'alimentation durant la phase aiguë éruptive de la maladie, sont la règle.

b) complications digestives lorsque des aphtes se sont formées dans la panse

c) les délabrements inflammatoires de la couronne et des espaces interdigités peuvent conduire plus ou moins rapidement à une exongulation aux conséquences redoutables ou pour le moins, à des surinfections bactériennes purulentes et nécrotiques difficilement curables qui imposaient, autrefois, l'amputation chirurgicale d'une ou plusieurs phalanges.

d) les mammites par rétention, conduisant à terme à la réduction définitive de la sécrétion lactée.

e) défaut de la régulation thermique (halètement)

f) les infections localisées ou septicémiques (pasteurelloses, salmonelloses...) sont classiquement réactivées sur des organismes affaiblis par le virus.

g) le myocardiotropisme viral peut s'exprimer d'emblée mais se traduit le plus souvent dans les semaines suivant la guérison, par une insuffisance cardio-respiratoire au moindre effort qualifiée « d'asthme cardiaque post-aphteux ». Cette myocardite chronique dégénérative compromet définitivement l'avenir économique du sujet.

IV) Chez les autres espèces sensibles

Chez les animaux sauvages, tous les suidés (sanglier, phacochère, etc.), les bovidés (chamois, mouflon, etc.), les cervidés (cerf, chevreuil, daim, élan, renne, etc.), les camélidés (chameau, dromadaire, lama, etc.) sont potentiellement sensibles et peuvent constituer d'éventuels réservoirs de virus. De toutes les espèces de gibier, il semble que ce soit le chamois et dans les enclos de réserve, les bisons qui contractent le plus facilement la maladie. Le caractère fruste des lésions les rapproche des petits ruminants. Des animaux comme la marmotte, le hérisson, l'ours et l'éléphant sont également réceptifs [33]. En revanche, le cheval, les carnivores et les oiseaux sont totalement insensibles à la fièvre aphteuse. Ils jouent juste un éventuel rôle de vecteur passif (transport à distance par l'intermédiaire des poils, des plumes voire de leur tube digestif).

En Europe, la maladie n'a jamais été décrite chez des animaux sauvages en liberté, y compris durant les épidémies qui ont frappé les troupeaux domestiques. En effet, ceux-ci ne manifestent pas de lésions aussi graves que celles qui peuvent être observées chez les animaux domestiques, même en cas d'inoculation expérimentale. En outre, plusieurs enquêtes sérologiques, menées en France sur des ongulés sauvages, ont montré que ces animaux étaient indemnes d'anticorps anti-aphteux. La faune française ne semble donc pas être un réservoir de virus.

Toutefois, toutes les espèces de grand gibier sont susceptibles d'être les victimes de la maladie. Le virus pénètre dans l'organisme du gibier de différentes façons mais le plus fréquemment avec la nourriture absorbée sur des lieux où le bétail aphteux a pâturé. L'incubation dure généralement 2 jours, exceptionnellement 7 jours. Le virus provoque l'apparition de vésicules au niveau de la cavité buccale (salivation) puis particulièrement au niveau des gaines cornées. Il pourra y avoir ramollissement et même décollement de cette gaine. Les animaux boitent et souffrent énormément. Les inflammations laissent des fissures en demi-cercles dans la corne, celles-ci disparaîtront par ébâblissement naturel. L'évolution est généralement favorable, la guérison survient en 1 à 2 semaines mais dans les cas graves, des vésicules se forment au niveau de la panse et parfois, il y a des lésions cardiaques pouvant conduire à la mort. En tous cas, le gibier ne constitue nullement un porteur de germes que puissent redouter les animaux domestiques, car rarement infecté et surtout ses facultés de déplacement sont très restreintes en cas d'atteinte.

V) la fièvre aphteuse expérimentale

La sensibilité à l'infection naturelle est presque exclusivement l'apanage des animaux à deux onglons, domestiques ou sauvages mais la maladie peut être conférée à d'autres espèces à des fins de recherche et de diagnostic.

-chez le cobaye, l'inoculation de virus au niveau de la plante du métatarse (Waldmann et Pape en 1920 [27]) a permis de lui transmettre l'infection. L'analogie du déroulement de la maladie chez ce rongeur et le bœuf a d'ailleurs fait de lui un sujet de laboratoire très employé.

-chez la souris : Skinner a montré en 1949 [27] que l'on pouvait titrer le virus par voie intrapéritonéale chez le souriceau de 4 jours. Les souriceaux infectés meurent en 2 à 5 jours en présentant des signes de paralysie des membres postérieurs.

-les hamsters présentent une fièvre aphteuse intense, souvent mortelle lorsqu'on inocule le virus dans le coussinet plantaire.

-le lapin est sensible à l'infection naturelle de façon très irrégulière. Mais le lapereau âgé de 2 à 6 jours, inoculé par voie intrapéritonéale à l'aide de virus d'origine bovine, succombe en 24 à 48 heures.

-les œufs de poule embryonnés, généralement réfractaires à la fièvre aphteuse, ont pu être infectés avec des souches virales passées alternativement sur cobaye ou sur poussin et sur œuf.

-autres espèces animales : le rat sauvage et le rat blanc réceptifs à la maladie naturelle le sont aussi à l'égard de l'infection expérimentale. L'inoculation donne des résultats irréguliers, se traduisant par des lésions vésiculaires au niveau des pattes, de la bouche et de la queue. La sensibilité des hérissons a été étudiée : la transmission du virus d'animal à animal a été prouvée, mais la variabilité des résultats est fonction des souches de virus utilisées. Les carnivores, tels que le chien et le chat, sont légèrement sensibles à l'inoculation expérimentale : selon la voie d'inoculation, des lésions vésiculeuses ou des lésions de dégénérescence des fibres musculaires sont observées.

En propageant l'infection chez de jeunes animaux normalement résistants à la maladie, les chercheurs se sont aperçus que le pouvoir pathogène du virus pour les autres espèces sensibles pouvait être réduit. Il est parfois amoindri au point que le virus paraît sans effet mais ce type de sélection s'est très souvent révélé insuffisant car le virus sauvage d'origine, continue à se maintenir au cours des passages, bien que masqué par une abondante population de mutants.

VI) L'homme, quant à lui, est particulièrement résistant au virus, mais peut exceptionnellement exprimer des symptômes frustrés. Des cas d'infection de l'Homme par le virus sont décrits depuis le XII^{ème} siècle [27].

Fort heureusement, cette maladie, bien qu'authentique zoonose isosymptomatique, demeure rarissime chez l'homme, bénigne dans ses conséquences cliniques et spontanément résolutive. Longtemps controversée, la sensibilité de certains sujets a été démontrée bien que la résistance humaine soit la règle. Le virus a en effet pu être isolé et typé chez plus de 40 malades humains et, la maladie animale reproduite par inoculation. Le type O est le plus fréquent chez l'homme, suivi du type C ; le type A est rarement isolé. Néanmoins, la sérologie témoigne de possibilités d'infections occultes plus répandues qu'il n'y paraît.

L'expression clinique semble sous la dépendance d'une contamination massive et de l'action concomitante de plusieurs facteurs favorisant facilitant l'implantation virale.

L'incubation est en moyenne de 2 à 4 jours. Le virus passe à travers des plaies de la peau chez des personnes en contact prolongé avec des animaux malades (éleveurs, bouchers, vétérinaires), des produits pathologiques chargés en virus (personnel de laboratoire) ou après ingestion de lait cru provenant d'une femelle infectée (éleveur et sa famille). Le risque est ici limité par le port de gants, la pasteurisation ou la destruction du lait en provenance de femelles infectées. La consommation de viandes ou de produits carnés infectés n'a jamais été mise en cause et la cuisson constitue en outre un facteur de sécurité complémentaire.

Dans la plupart des cas, l'infection est inapparente, mais une élévation du titre des anticorps sériques chez les individus infectés peut être constatée. Une vésicule se développe au point de pénétration, excoriation cutanée entre les doigts dans la plupart des cas mais aussi au niveau de la muqueuse buccale (au point de gêner l'alimentation); elle est suivie d'une fièvre accompagnée de céphalées, d'anorexie, d'asthénie et de tachycardie annonçant la généralisation. Celle-ci se traduit par des vésicules secondaires douloureuses, dans la bouche (face interne des lèvres et sur la langue), sur les mains (base des ongles, paumes) et les pieds (base des ongles et plante du pied). Le virus peut être isolé des vésicules pendant toute l'évolution. Inflammation et douleur précèdent la phase d'éruption qui persiste 2 à 3 jours. Le traitement est purement symptomatique : des soins locaux analgésiques et des désinfectants permettent de soulager le malade et d'éviter les infections surajoutées.

En l'absence de complications bactériennes et fongiques, les vésicules se dessèchent rapidement, la guérison est totale en une à deux semaines. Cependant, il a été observé des formes sévères chez des sujets en mauvais état général marquées par des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, hémorragies digestives) ou des complications respiratoires (broncho-pneumonies).

LA PATHOGENIE

Le virus pénètre le plus souvent dans l'organisme par les voies respiratoires. Le site primaire de multiplication virale est la muqueuse du pharynx, du voile du palais et de la partie antérieure de l'œsophage. Le virus envahit la région et des vésicules se forment, leur éclatement est à l'origine de la dissémination du virus. Au bout de 24 à 48 heures, le virus passe dans sang via le système lymphatique pendant la phase fébrile de l'infection (le taux de virus peut à ce moment atteindre 10000 unités par ml) et se dirige vers les organes et les tissus cibles où il y a production de vésicules secondaires. Il arrive également que le virus soit introduit en un lieu où les vésicules primaires ne peuvent se former ; l'injection IM par exemple, permet au virus de gagner le sang et d'être transporté aux lieux d'élection où il induit l'apparition de vésicules.

Le virus aphteux est épithéliotrope, toute l'épaisseur de l'épiderme est concernée. La vésicule prend naissance dans la couche profonde, au niveau du corps muqueux de Malpighi. L'assise cellulaire germinative en renouvellement constant est le siège de la multiplication du virus. L'exsudation plasmatique dans la couche épineuse entraîne une dégénérescence des cellules. Le *stratum spinosum* et *granulosum* sont ainsi touchés (mis en évidence dans les figures 8 et 9). L'infiltration par les leucocytes polynucléaires, la nécrose cellulaire, la disjonction des cellules et des couches, la congestion sous-épithéliale, deviennent patents comme le montre la figure 10.

Les cellules épithéliales gonflent et s'arrondissent, leurs noyaux se pycnosent. La présence de corps d'inclusion anormaux ayant une signification spécifique dans le noyau ou le cytoplasme n'a pas encore été établie. Le contenu des lésions d'abord limpide de couleur jaune paille, devient ensuite opaque. La surface des vésicules ainsi formées est constituée par la couche cornée de l'épiderme, la base reposant sur le derme qui est épargné. Les lésions atteignent jusqu'à 2 à 3 cm de diamètre et leur coalescence donne les aphtes caractéristiques de la maladie. Le titre de virus peut atteindre 10 millions d'unités par gramme de tissu. Fragiles en raison de la minceur de leur calotte, les aphtes s'excorient pour laisser place à de larges zones érodées rosées, hémorragiques et entourées de lambeaux d'épithélium plus ou moins nécrosés. En l'absence d'infections surajoutées, la couche germinative régénère rapidement l'épiderme et amène la cicatrisation. Toutefois, une perte de la pigmentation au niveau des tissus colorés est observée.

Figure 8. Muqueuse cutanée normale. Coloration à l'hémalum éosine. Grossissement 100X [14].

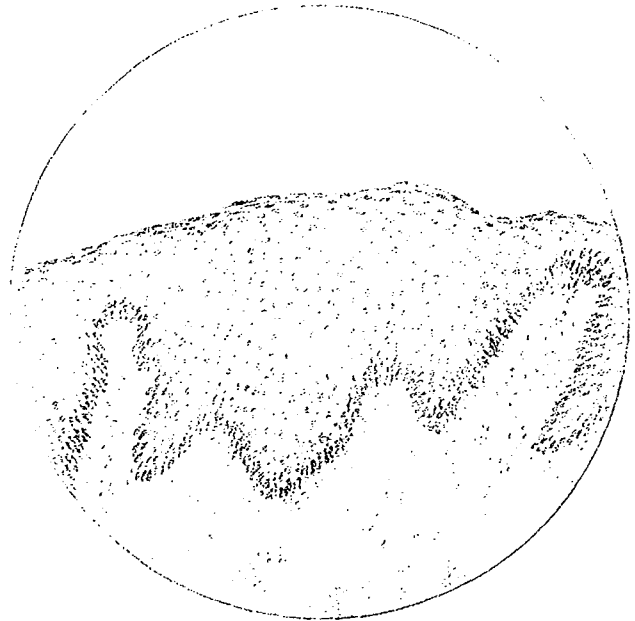


Figure 9. Formations d'aphtes dans la muqueuse cutanée après infection aphteuse. Grossissement 100X [14].

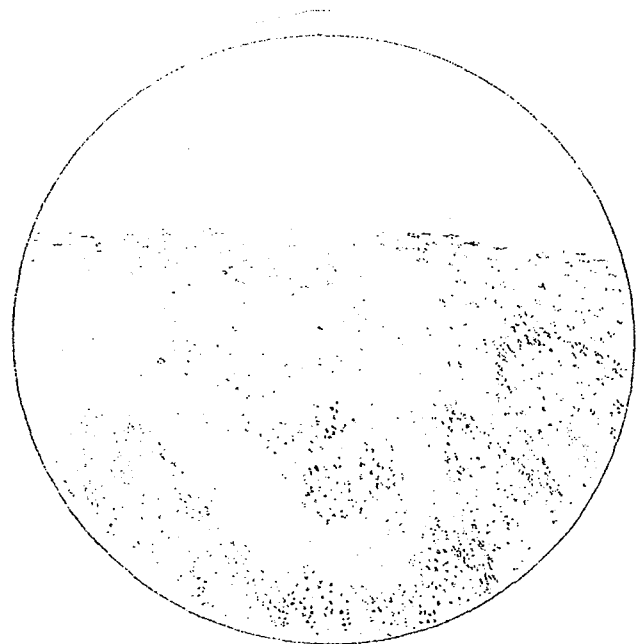
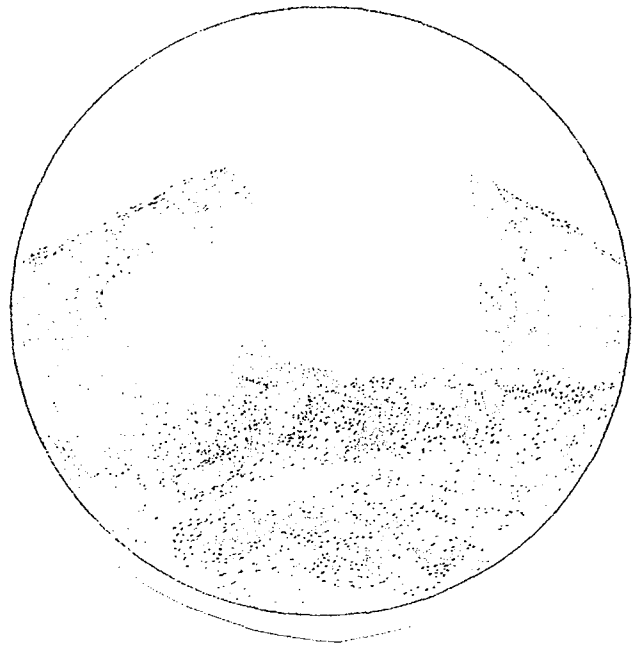


Figure 10. Aphte formé dans la muqueuse cutanée.

Le fond de l'aphte est recouvert d'exsudat liquide, mélangé de globules rouges.

Grossissement 100X [14].



Le virus aphteux possède également à côté des propriétés électivement épithéliotropes, un myotropisme certain. Chez les jeunes, la dégénérescence parenchymateuse avec nécrose du myocarde se manifeste par des taches gris-clair ou jaunâtre, qui ont fait donner à ce cœur le nom de « cœur tigré », visible sur la photo 13.



Photo 13. Cœur d'un porc présentant des foyers de nécrose dus au virus aphteux [5].

Les aphtes sont le point le plus riche en virus, leur paroi reste virulente jusqu'au quatrième jour suivant leur rupture.

La virulence de la salive est maximale lorsque les aphtes éclatent, le virus est également retrouvé dans le mucus nasal et les larmes. Du fait de la déglutition, les virus sont présents en quantité variable mais généralement plus faible dans les excréments où ils sont bien protégés.

Le virus trouvé dans l'urine est d'origine sanguine : la virurie suit à peu près la même évolution que la virémie. L'urine reste infectieuse pendant 8 mois même si l'animal est guéri et l'infectiosité pourrait même se poursuivre jusqu'à un an après la guérison chez certains sujets.

Par ailleurs, la virémie qui précède l'éruption générale favorise le passage du virus dans le lait. Il devient hypervirulent lors de la rupture des vésicules développées sur les trayons, la lymphe aphteuse se mélange à la tétée du jeune ou au produit de la traite. Le virus y garde son pouvoir infectieux d'autant que le lait des animaux infectés a un pH plus élevé (7-7.5) que celui provenant des vaches saines (6.6). Le virus disparaît tout de même en 5 à 7 jours.

Le virus est également présent dans les eaux fœtales, l'avorton, le placenta, les sécrétions génitales lors d'avortement aphteux.

Les soies et fragments d'onglon peuvent également retenir le virus.

L'excrétion et la diffusion du virus se produisent dès la phase d'incubation (dès 48 heures après la contamination) et l'infection croît donc régulièrement pendant 2 à 3 jours pour atteindre un sommet avant de diminuer (une dizaine de jours après la contamination). Cette régression s'effectue avec la baisse de la concentration virale dans les tissus et liquides biologiques ainsi qu'avec la cicatrisation des vésicules et se poursuit parallèlement à l'installation de la réponse immune comme indiqué dans la figure 11.

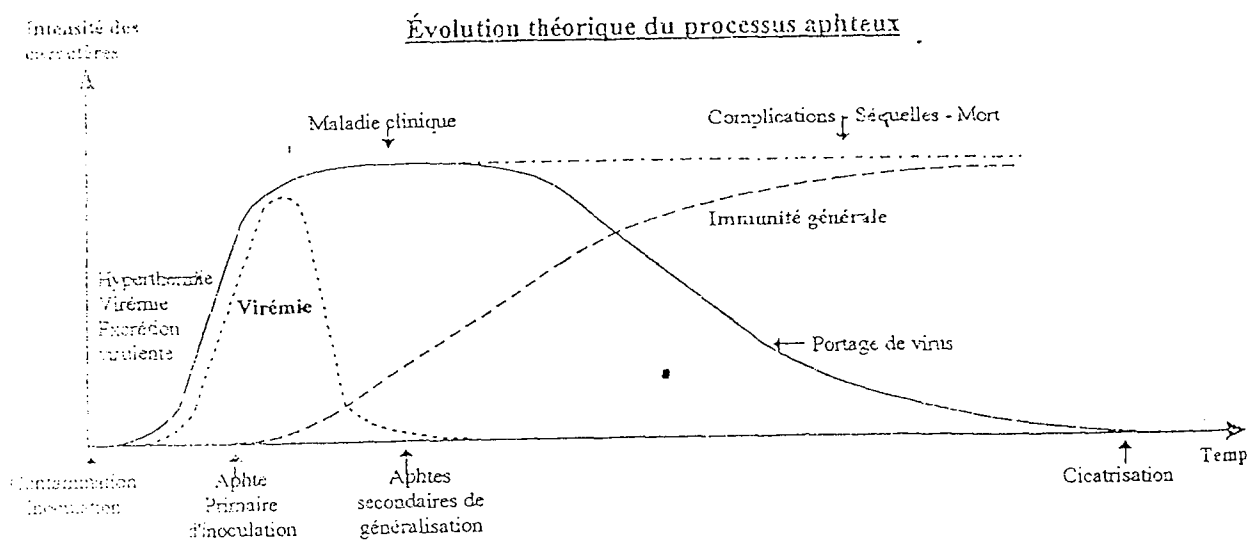


Figure 11. L'évolution de l'intensité des caractères dans le temps [4].

DIAGNOSTIC

La suspicion de fièvre aphteuse repose sur l'identification de tous les signes cliniques décrits précédemment (hyperthermie, boiterie, apparition d'aphtes, mortalité brutale chez les jeunes veaux), mais la confirmation par le laboratoire est essentielle, et les prélèvements doivent être de différentes natures. Il ne faudra pas non plus négliger le diagnostic différentiel.

I) Prélèvements des échantillons en cas de fièvre aphteuse

- a) liquide vésiculaire (aspiration de 2 ml à la seringue).
- b) tissu épithélial affecté (2g déposé dans 5ml du milieu de transport du virus : glycérine tamponnée au phosphate, pH=7.6).
- c) liquide oropharyngé obtenu par frottis (curetage pharyngé) : routinier chez les animaux destinés à l'exportation.
- d) échantillons de sang comprenant 10ml de plasma, 10 d'EDTA et 6 frottis séchés à l'air et fixés dans l'alcool à 70°.
- e) raclures de lésions podales.

Sur les carcasses, on prélève des échantillons de ganglions lymphatiques, de reins, de la thyroïde et du cœur à des fins de culture.

Les échantillons sont frais ou congelés pour la culture et fixés pour les analyses histologiques.

II) Les épreuves de laboratoire

L'échantillon idéal est représenté par du liquide vésiculaire, mais d'un point de vue pratique, cela est difficile à obtenir. Il est plus probable que le laboratoire aura à analyser du tissu épithélial prélevé autour de vésicules rompues. On en réalise une suspension puis la présence de l'antigène y est recherchée (figure 12), selon différentes méthodes analytiques.

- a) réaction enzymatique ELISA en double sandwich : cette épreuve permet de détecter les différents sérotypes du virus aphteux ainsi que les antigènes viraux. L'avantage de cette méthode est que les résultats sont obtenus rapidement (de l'ordre de quelques heures), pourvu que les échantillons soient de bonne qualité et qu'un volume suffisant parvienne au laboratoire.
- b) réaction de fixation du complément lorsque le prélèvement arrive en bon état au laboratoire, il permet d'identifier l'agent infectieux en 30 minutes.
- c) méthodes d'épidémiologie moléculaire désormais appliquées et faisant appel à des techniques récentes d'amplification en chaîne (PCR) après rétrotranscription de l'ARN viral, et de séquençage d'une partie du gène codant pour la VP1, mais reste encore pour le moment l'apanage de quelques laboratoires spécialisés.

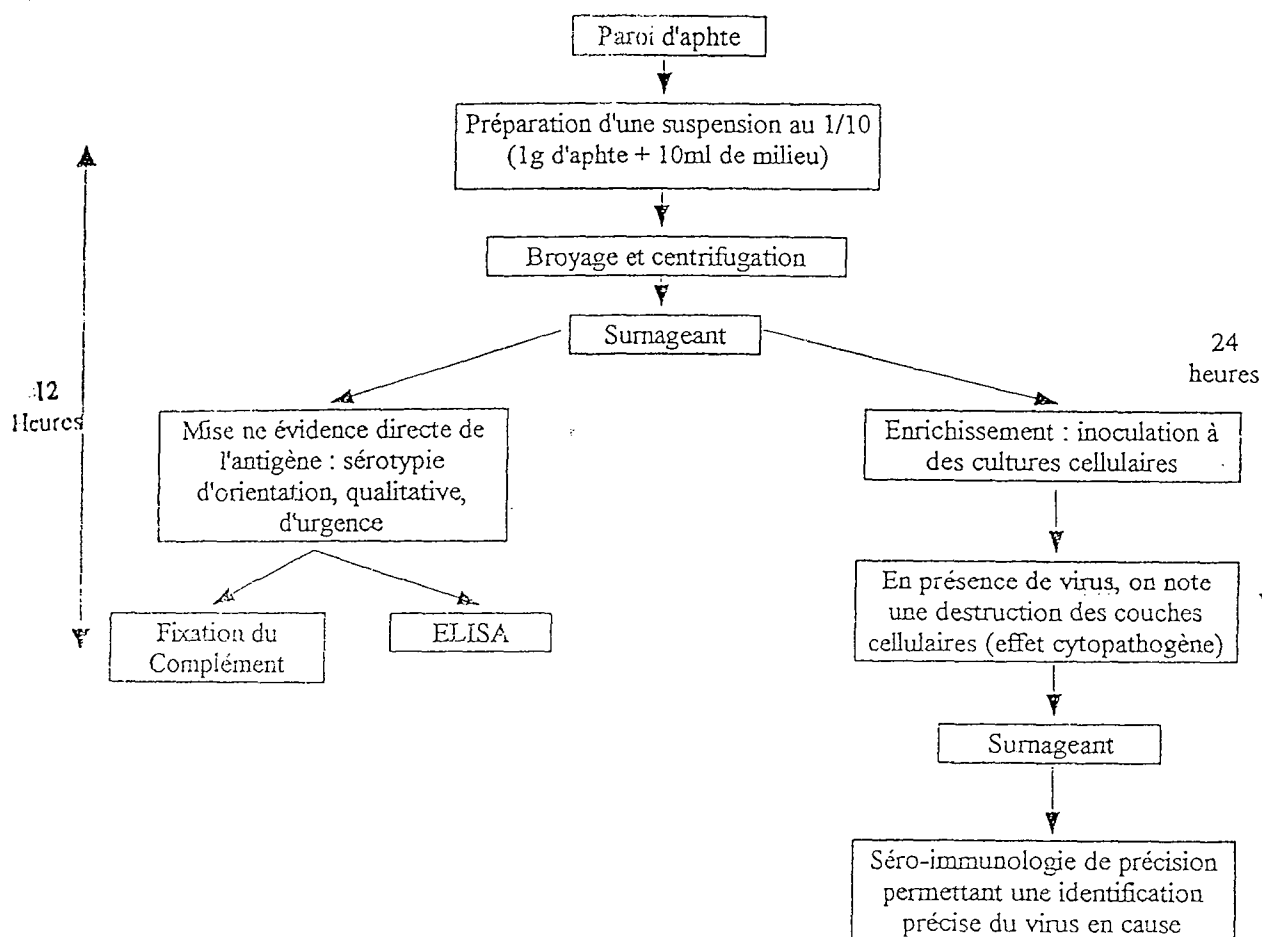


Figure 12. Méthodes de diagnostic [4].

La suspension permet aussi d'isoler le virus lorsque l'échantillon est mal conservé ou pauvre en virus. De nombreux tissus adultes ou fœtaux ont été utilisés avec succès en explantation primaire ou après quelques subcultures : amnios, épithélium lingual, peau, poumon des bovins, et les mêmes tissus chez le porc, le mouton, le cobaye, la souris, le lapin. La thyroïde de veau paraît le tissu le plus sensible pour l'isolement du virus à partir des animaux infectés.

Trois lignées cellulaires sont particulièrement utilisées pour l'isolement du virus : cellules immunitaires de rein d'agneau (LK), cellules de reins de jeunes hamsters (BHK-21) ou de porcs (PK15). La ou les lignées cellulaires utilisées varient en fonction de l'espèce dont provient l'échantillon. Si on observe un effet cytopathogène dans les cultures isolées, on recherche la présence de l'antigène viral dans le liquide de culture de tissu. Il est indispensable de pratiquer 2 passages successifs sur culture cellulaire.

III) Diagnostic différentiel

Comme nous l'avons indiqué précédemment (page 40), le diagnostic de fièvre aphteuse n'est pas toujours évident à poser d'emblée, car certaines maladies touchant principalement les bovins (domestiques ou sauvages) présentent des lésions parfois identiques.

COMMENT RECONNAITRE LA FIEVRE APHTEUSE CHEZ LE BOVIN ?

Plusieurs affections atteignent à la fois la bouche, les pieds et les mamelles des bovins (tableau 4) :

	Epidémiologie	Clinique
Maladie des muqueuses (diarrhée virale) = Bovine Virus Disease (BVD)	Uniquement les jeunes bovins (1 à 3 ans) Contagion lente	Absence de vésicules Exulcérations souvent en « coup d'ongle » surtout sur la muqueuse de la caillette. Congestion intense des muqueuses (liseré gingival), atteinte du mufle et des muqueuses nasales Diarrhée en phase terminale
Coryza gangreneux	Uniquement les bovins Sporadique	Absence de vésicules Exulcérations étendues et nécroses Congestion des muqueuses, notamment kératite bleue et epiphora Atteinte de l'état général : prostration, hyperthermie et hypertrophie ganglionnaire généralisée
Stomatite papuleuse = pseudo-aphteuse	Uniquement les bovins Contagion progressive	Ni vésicules, ni ulcérations Présence de papules et de lésions papillomateuses qui s'érodent puis guérissent en leur centre et s'étendent en périphérie
Rhinotrachéite bovine infectieuse (IBR)	Uniquement les bovins Peu contagieuse Cas cliniques rares	Pas de vésicules Exulcération en plages de formes irrégulières Trachéite + lésions oculaires et génitales
Epidermolyse bulleuse Récessive latérale	Uniquement les nouveau-nés Sporadique	Pas de vésicules Larges exulcérations sur la langue et les extrémités digitées (agénésie cutanée) Chute de l'onglon fréquente

Peste bovine	Seulement en Afrique, Asie	Absence de vésicules Atteinte importante de l'état général, mortalité élevée
Fièvre catarrhale	Seulement en Afrique, Etats-Unis... Rares chez les bovins	Absence de vésicules

Tableau 4. Diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse chez le bovin [29].

Les éleveurs sont parfois confrontés à une atteinte exclusive des trayons (tableau 5) ou des pieds (tableau 6):

	Epidémiologie	Clinique
Thélite ulcéralive herpétique	Très contagieuse	Vésicules et exulcérations
Pseudo-variole = paravaccine	Très contagieuse Evolution lente	Vésicules et pustules, croûtes

Tableau 5. Diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse chez le bovin [29].

	Epidémiologie	Clinique
Panaris	Sporadique	Inflammation septique de la sole ou de l'espace interdigité conduisant progressivement à un ulcère

Tableau 6. Diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse chez le bovin [29].

COMMENT RECONNAÎTRE LA FIÈVRE APHTEUSE CHEZ LE PORC ?

Le diagnostic différentiel est particulièrement difficile à réaliser chez le porc qui est touché par des maladies dont les signes cliniques sont quasiment similaires à ceux de la fièvre aphteuse (tableau 7).

	Epidémiologie	Clinique
Maladie vésiculeuse des Suidés	Présente en France Sporadique	Très proche mais mortalité uniquement chez les adultes et non les nouveau-nés
Stomatite vésiculeuse Contagieuse	Continent américain uniquement	Identique
Exanthème vésiculeux	Continent américain Uniquement les porcins	Identique

Tableau 7. Diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse chez le porc [29].

Seules les épreuves de laboratoire permettent de différencier ces trois affections de la fièvre aphteuse (tableau 8) :

	Famille de virus	Bovin	Mouton	Porc	Cheval
Fièvre aphteuse	Picornaviridae	S	S	S	R
Maladie vésiculeuse	Picornaviridae	R	R	S	R
Stomatite vésiculeuse	Rhabdoviridae	S	S	S	S
Exanthème vésiculeux	Caliciviridae	R	R	S	R

Tableau 8. Maladies vésiculeuses dont les signes cliniques sont voisins de la fièvre aphteuse.

S = sensible lors d'une affection naturelle ; R = résistant lors d'une affection naturelle [31].

COMMENT RECONNAITRE LA FIEVRE APHTEUSE CHEZ LE MOUTON ?

Le mouton est lui aussi sujet à diverses affections qui peuvent induire l'éleveur en erreur (tableau 9) :

	Epidémiologie	Clinique
Ecthyma = dermatite pustuleuse	Seulement les jeunes ovins et caprins Contagion moins brutale	Absence de vésicules mais exulcérations et croûtes à la commissure des lèvres Pustules linguales et gingivales
Piétin	Seulement les ovins Evolution lente	Absence d'ulcérations buccales Lésions purulentes et nécrotiques aux pieds
Clavelée	Seulement les ovins	Papules et pustules sur tout le corps Mauvais état général et mort possible des adultes
Fièvre catarrhale maligne	Ovins (rare chez les bovins)	Absence de vésicules Mauvais état général

Tableau 9. Diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse chez le mouton [29].

Il faut également parler de la nécrobacillose due à *Spherophorus* qui apparaît généralement dans les exploitations mal tenues. Celle-ci se manifeste par des ulcères souvent profonds au niveau de la bouche, de la sole et du bourrelet coronaire de l'onglon aboutissant à sa chute. On observe de fréquentes surinfections par *Candida albicans*.

N'oublions pas de rappeler que certaines bactéries peuvent provoquer des ulcères pouvant faire penser à la fièvre aphteuse : citons les genres *Borrelia* et *Corynebacterium*, alors qu'*Actinobacillus* provoquera plus généralement des abcès.

En outre, il a été observé chez les suidés des anomalies des onglons avec fissures, nécroses et points hémorragiques lors de fortes carences en biotine.

Des éventuelles brûlures par des produits caustiques donnent d'autre part lieu à des phlyctènes puis des exulcérations, voire des ulcères, mais pas d'hyperthermie.

Chez l'homme, les symptômes de la fièvre aphteuse ont souvent été confondus avec ceux du syndrome « mains-pieds-bouche » causé par l'entérovirus Coxsackie A16.

L'EPIDEMIOLOGIE

La grande contagiosité du virus de la fièvre aphteuse explique son lourd passé et le caractère épizootique de la maladie. Dans un foyer, la quasi-totalité du cheptel est atteinte en un à deux jours.

I) Historique

La fièvre aphteuse a régulièrement fait des ravages au cours des derniers siècles. C'est une maladie traditionnelle de l'élevage connue depuis l'antiquité. Elle a sévi en Europe par vagues épizootiques ; la première dont nous avons gardé une trace écrite date de 1514 en Italie mais c'est en 1764 en Moravie que Sagar [9] individualise cliniquement la fièvre aphteuse d'autres maladies du bétail.

I-1) Eradication en France

Au cours du siècle dernier, plusieurs étapes ont permis progressivement de parvenir à l'éradication de la maladie (figure 13).

I-11) avant 1962

La France est profondément infectée. La fièvre aphteuse sévit à l'état d'enzootie permanente avec rémittences épizootiques plus ou moins accentuées. Cette situation est d'ailleurs alimentée et aggravée par les grandes épizooties de 1911, 1920, 1937-38, 1952, 1957 (figure 13). L'infection se propage à la façon d'un feu de forêt et s'étale en quelques semaines sur toute une région, un pays, voire un continent. L'évolution des moyens de transport et l'intensité des échanges commerciaux sont des facteurs favorisant : l'infection se déplace suivant de grands axes, l'Europe est ainsi généralement traversée du Nord-Est vers le Sud-Ouest. L'épizootie de 1937, qui a eu son origine en Afrique du Nord et gagné Marseille pour envahir l'Europe du Nord et de l'Est en l'espace de 2 années est une exception.

La diffusion est rapide, en « tâche d'huile » mais elle se fait aussi en « saut de puce », des foyers survenant à distance. La gravité de la maladie et le nombre d'animaux

atteints varient beaucoup selon l'organisation de la prophylaxie du pays et selon la souche de virus à l'origine de l'épizootie.

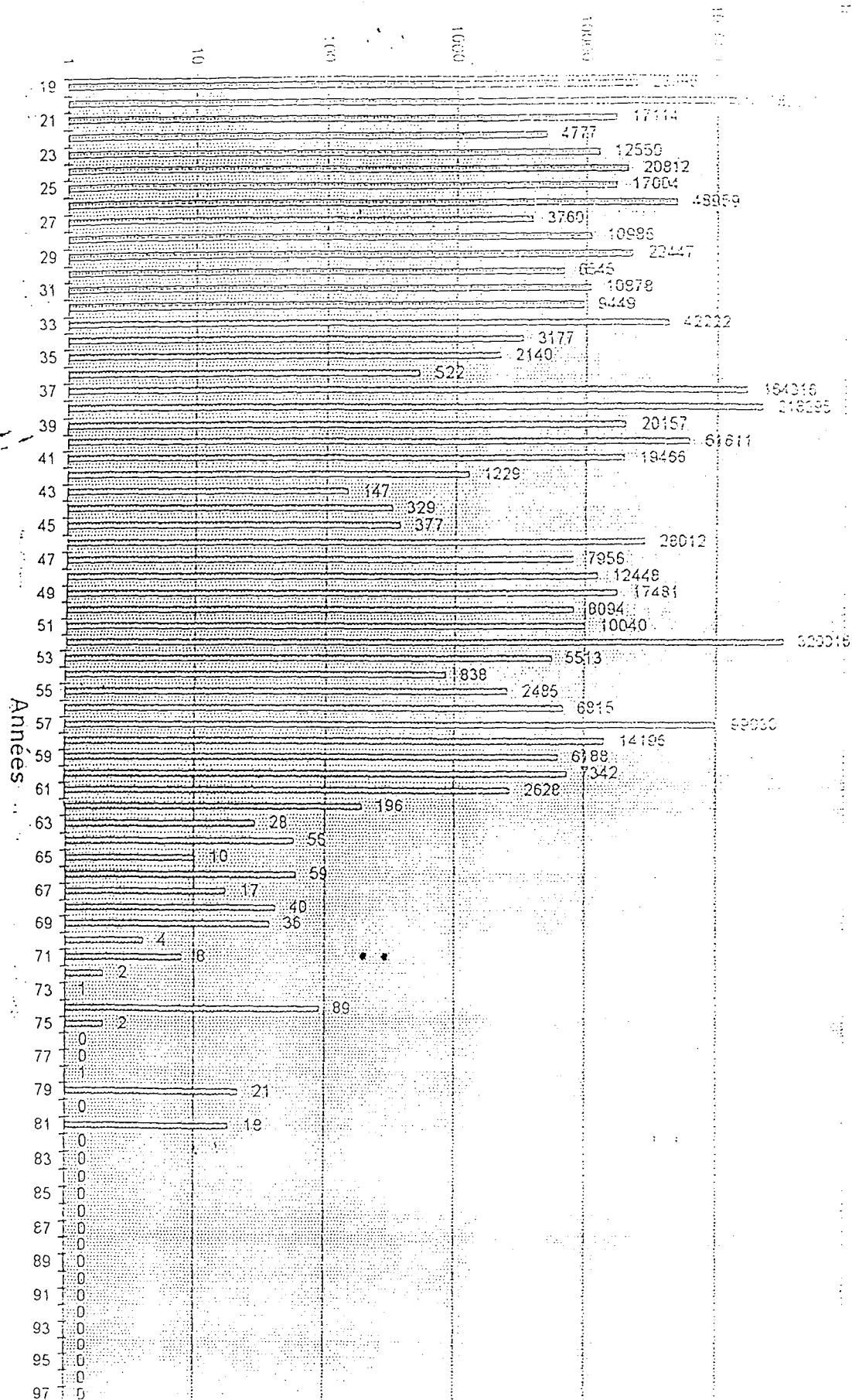
L'évolution au cours des années intermédiaires se rattache plutôt aux résurgences épizootiques dans le cadre d'une évolution saisonnière propre et pour certaines années, à une évolution directement influencée par la progression ou la régression d'une grande épizootie.

L'étude de l'incidence mensuelle de la fièvre aphteuse semble faire apparaître que le mois d'avril est le mois creux de la maladie alors que les mois de juillet et d'août représentent le pic estival (période herbogène). L'épizootie 2001 a cependant débuté en février.

I-12) de 1962 à 1971 : mise en place de la vaccination

Au cours de cette période, la fièvre aphteuse a perdu son aspect ravageur. La première campagne de vaccination obligatoire en 1962, touchant 17.5 millions de bovins, fait chuter le nombre de foyers à 198 et le nombre de départements atteints à 41. La deuxième année de vaccination obligatoire, le nombre de foyers fut de 28 et le nombre de départements atteints de 17 [4].

Nombre de foyers



Nombre de foyers de fièvre aphteuse déclarés en France de 1919 à 1997

Figure 13. Les cas de fièvre aphteuse au XXIème siècle [4].

I-3) De 1972 à 1981 : raréfaction et maîtrise des foyers de fièvre aphteuse

Pendant cette période, la France connaît 133 foyers qui apparaissent sur des espèces non vaccinées (porcs ou jeunes bovins non vaccinés). Trois débuts d'épizooties en 1974, 1979 et 1981 sont circonscrits. Mis à part ces trois épisodes, l'atteinte de fièvre aphteuse est au plus bas en France : trois années 1976, 1977 et 1980 furent exemptes de tout foyer. Le tableau 10 précise les dernières épizooties apparues en France avant l'arrêt de la vaccination.

	Mois d'apparition	Type en cause	Département	Nombre de foyers
1974	Janvier	C	Pyrénées orientales	1
	Février	C	Côtes du Nord	42
	Mars	C	Ille et Vilaine	42
	Mars	C	Morbihan	3
		C	Mayenne	1
1975	Janvier	O	Val de Marne	1
	Janvier	O	Oise	1
1978	Avril	C	Bouches du Rhône	1
1979	Mars	O	Calvados	18
	Mars	O	Manche	3
1981	Janvier	C	Pyrénées Atlantiques	4
	Mars	O	Côtes du Nord	13
	Mars	O	Manche	1

Tableau 10. Les épizooties françaises de 1974 à 1991 [4].

I-14) De 1981 à 2001 : le silence absolu

Alors que depuis 1981, la maladie semblait totalement éradiquée en France, la maladie ressurgit au printemps 2001. Nous décrirons cet événement qui fut très médiatisé dans un chapitre ultérieur.

I-2) Situation dans le monde

La fièvre aphteuse est reconnue enzootique dans la plupart des pays producteurs de bétail, avec quelques exceptions.

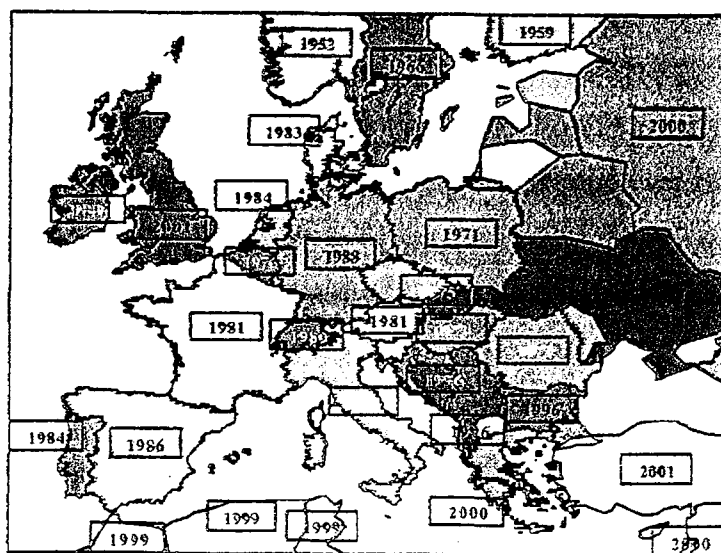
Tous les pays européens ont été contaminés au cours des 30 dernières années (tableau 11), leur taux d'infection et la fréquence des épizooties variant non seulement avec leur position géographique, mais encore avec leur politique de prophylaxie anti-aphteuse.

Dans l'histoire de la fièvre aphteuse, on distingue des pays qui sont rarement touchés par l'infection ; l'Irlande, la Suède et la Norvège isolés géographiquement par leur insularité ou leur situation à l'écart des voies d'échanges commerciaux. D'autres pays comme la Finlande ne sont que faiblement infectés par suite de leur situation, mais aussi grâce à une législation sévère. Enfin, d'autres pays possédant des frontières terrestres étendues ont été régulièrement et plus récemment infectés surtout lorsqu'ils sont riches en bétail et le siège d'un commerce intense comme l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Italie, la France, la Grèce, la Grande-Bretagne et les pays de l'Europe centrale (figure 14).

Année	Nombre de foyers	Année	Nombre de foyers
1968	1995	1981	350
1969	2007	1982	150
1970	776	1983	147
1971	1641	1984	74
1972	734	1985	127
1973	2412	1986	150
1974	440	1987	178
1975	185	1988	11
1976	106	1989	74
1977	49	1990	0
1978	63	1991	0
1979	36	1992	0
1980	585		

Tableau 11. Foyers de fièvre aphteuse en Europe dans les années précédant l'arrêt de la vaccination [21].

Figure 14. Situation de l'Europe concernant les années de dernière déclaration de foyers à la date du 10 mars 2002 [22].



Le Proche-Orient et le Moyen-Orient sont des régions menaçantes car traditionnellement infectées par le virus de la fièvre aphteuse. La création de l'état d'Israël et l'implantation de bétail sélectionné ont fait de cette zone d'échanges intenses un foyer où se sont manifestés les types de virus exotiques tels que le virus Asia 1 en 1956 ou le virus SAT1 en 1962.

En Afrique, la fièvre aphteuse est normalement bien tolérée par le bétail autochtone et se répand souvent par l'intermédiaire des animaux sauvages. En Afrique du Nord, on rencontre des épizooties sans qu'il y ait persistance de l'infection mais en Afrique Centrale et du Sud, la fièvre aphteuse est bien établie sous forme d'enzootie. Ce continent représente un danger pour l'Europe de par ses types exotiques.

La maladie est présente sur toute l'étendue du continent asiatique. La situation est comparable à celle de l'Afrique mais le Japon, l'Australie (depuis 1872) et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

En Amérique du Nord, les Etats-Unis et le Canada ne sont plus infectés depuis longtemps (E-U depuis 1929 ; Canada depuis 1951).

L'Amérique Centrale (nord de Panama) est également épargnée et même si le Mexique a subi une sévère épizootie en 1946, les derniers cas y ont été signalés en 1954.

Les pays d'Amérique Latine sont infectés comme la plupart des pays en voie de développement en dépit de programmes de vaccination difficiles à appliquer sur de vastes territoires d'élevage intensif.

II) Code zoosanitaire de l'Office International des Epizooties (OIE)

Les nations ne sont incluses dans la liste des pays indemnes de fièvre aphteuse qu'après acceptation par l'OIE (figure 15).

Les conditions pour qu'un pays soit considéré comme « indemne de fièvre aphteuse » sont :

- célérité et régularité dans la déclaration des maladies,
- existence d'un système efficace de surveillance sanitaire et d'un dispositif réglementaire complet de prévention et de lutte contre la maladie.
- « où n'est pas pratiquée la vaccination » : absence de foyers de fièvre aphteuse et de toute vaccination depuis minimum 1 an et aucun animal vacciné ne doit avoir été importé depuis la cessation.

-« où est pratiquée la vaccination » : absence de foyers de fièvre aphteuse au cours des 2 dernières années et une documentation doit prouver que le pays :

- pratique la vaccination systématique
- dispose d'un système de surveillance intensive et répétée, en vue de détecter une éventuelle activité virale.

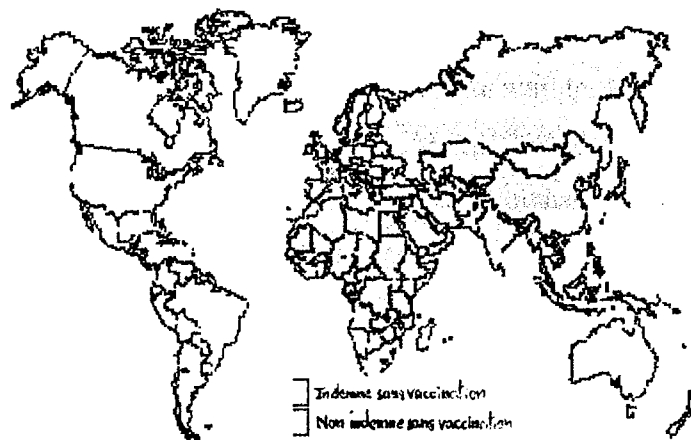


Figure 15. Statut actuel des pays au regard de la de fièvre aphteuse [28].

Des foyers récents à Taiwan (1997), au Japon, Corée et Grèce (2000) et la récente épizootie qui a touché l'Union Européenne ont alerté ces pays et ont rappelé que cette maladie constitue toujours une menace.

Aujourd'hui orientés vers une hyperproductivité nécessitant une économie ouverte à l'échelon européen et mondial ainsi qu'une multiplicité des échanges, les élevages sont devenus particulièrement fragiles et le moindre problème sanitaire impliquant une maladie à fort pouvoir de diffusion fait ressortir la vulnérabilité actuelle des pays.

III) Transmission

La transmission peut s'effectuer selon différents modes :

III-1) par contact direct entre animaux infectés et animaux sensibles

Les animaux malades représentent naturellement la source d'infection la plus redoutée, car à l'origine d'une excrétion virale massive. Tous ne sont pas égaux face à la multiplication virale. Chez le porc, elle est mille fois plus élevée que pour le mouton et cent mille fois plus que pour les bovins. Les porcs constituent de véritables bombes à virus, excrétaient $10^{8.6}$ DICC50 (dose infectieuse en culture de cellules) de particules infectantes par jour et capables d'éliminer simplement en respirant jusqu'à 7000 virus par minute (soit mille fois plus qu'un bovin : 10^5 DICC50). De plus les porcins sont concentrés en grand nombre dans des porcheries jouant alors le rôle de « soufflet à virus ». Ils s'infectent généralement en ingérant de la nourriture contaminée, contrairement aux bovins qui acquièrent principalement le virus par inhalation d'aérosols infectés. Les bovins sont d'ailleurs l'espèce la plus sensible, vraisemblablement parce que leur capacité respiratoire est supérieure à celle du porc et du mouton.

Des contacts étroits au sein d'un groupe, le léchage, la tétée, les projections de salive, l'inhalation d'aérosols virulents dégagés par les sujets atteints, contribuent à la dissémination au sein du troupeau.

III-2) par l'intermédiaire de vecteurs vivants (les « porteurs ») ou inanimés

A la variabilité de ses antigènes, qui lui permettent de contourner la réponse immunitaire, le virus de la fièvre aphteuse associe l'établissement des porteurs afin de surmonter le risque d'autoextinction finale.

III-21) Les porteurs

Si les malades constituent une source particulièrement abondante de virus facilement identifiable, il n'en est pas de même des porteurs dont la responsabilité dans l'entretien

et la diffusion de la maladie est d'autant plus sournoise qu'ils échappent à la surveillance clinique.

-Les porteurs précoces, futurs malades, éliminant le virus dans les 48 h de la fin de l'incubation, seront identifiés à posteriori, mais auront déjà participé à la contagion.

-Les porteurs chroniques sont d'anciens malades, cliniquement guéris mais encore susceptibles d'éliminer le virus de façon intermittente. Plus décelable dans aucun autre organe ou tissu, le virus persiste toutefois pendant des mois, voire des années dans la muqueuse pharyngée. Le portage chronique pourrait atteindre 2 ans chez les bovins. Les 7 types de virus sont capables d'induire cette infection persistante et peuvent même coexister. Le nombre d'animaux atteints varie en fonction de la quantité de virus à laquelle ils ont été exposés et l'infection est jugulée en 4 à 5 mois dans la plupart des cas. Les infections persistantes sont moins fréquentes et moins durables chez les ovins (et encore moins chez les caprins). Elles pourraient atteindre 5 mois chez les ovins (exceptionnellement 12 mois). Les virus persistants sont chez eux plus souvent retrouvés dans la région amygdalienne, et non sur la muqueuse du pharynx et de la partie postérieure du voile du palais, comme chez les bovins. Chez le porc en revanche, le virus ne persiste pas plus de 8 à 10 jours.

-Les porteurs sains existent aussi. Ce sont des sujets bénéficiant d'une bonne résistance générale naturelle ou artificiellement développée suite à la vaccination. Cette résistance s'oppose au pouvoir invasif du virus, à la généralisation du processus éruptif, mais ne peut empêcher son implantation épithéliale primaire pharyngée. Les animaux vaccinés seraient cependant moins prédisposés à des infections persistantes que ceux qui n'ont pas été immunisés.

La méconnaissance de ces porteurs chroniques et sains susceptibles d'apparaître et de persister après un épisode clinique pourrait participer à l'entretien et à la diffusion de la maladie, d'autant que certains bovins atteints d'infection persistante n'ont pas d'anticorps monoclonaux décelables, ce qui complique leur identification. Les animaux infectés de manière persistante par le virus ne sont pas forcément tous capables de transmettre la maladie mais la transmission est possible. Des expériences récentes montrent toutefois que ce phénomène constitue rarement un réel mode de transmission, même si des quantités aussi faibles que 10 à 25 DCP50 sont capables de déclencher une

forme clinique de la maladie chez les bovins et les ovins après une période de contact de moins de 24 heures. Les buffles d'Afrique seraient les porteurs les plus « efficaces ».

III-22) Importante résistance tant dans la nature que dans les produits d'origine animale

* Le virus aphteux reste longtemps infectieux dans l'environnement des lieux touchés, avec une incidence capitale de l'humidité relative présente (>55%).

Dans la littérature, on indique un temps de survie de 26 à 200 jours dans le sol, les sacs ou la paille selon les climats [25]; il résiste plusieurs semaines au sein des fourrages souillés (20 semaines), dans les bouses et les lisiers (24 semaines) [7] ; 35 jours sur le carton, le bois ou le métal contaminé par du sang ; 398 jours sur du bois contaminé par des matières grasses ; 48 h dans les salles de confinement abritant des animaux expérimentaux [25]. Il a même été rapporté que le virus avait conservé sa pleine virulence dans un bâtiment pendant 345 jours [5].

Tout support inerte souillé (persistance de 12 semaines sur des chaussures), locaux, matériel d'élevage, aire de stabulation et ses abords, pâturages, clôtures, aliments, eaux de boisson, participent à la dissémination locale. Dans les eaux résiduaires à l'air libre, Wagener (1928) a trouvé que le virus persistait 39 jours et, dans certaines conditions, 103 jours ; cependant, lorsque les eaux usées sont enfermées dans un collecteur ou une citerne permettant la concentration de l'ammoniaque, le virus est détruit en 2 jours [5].

Les véhicules souillés, utilisés pour le transport des animaux, non seulement assurent la contamination de leur chargement mais aussi, lorsqu'ils transportent des animaux aphteux, contribuent, par la ventilation de leur chargement, à la dissémination du virus le long de leur parcours. Les bandes de roulement des pneumatiques en contact avec le sol contaminé d'un élevage peuvent aussi véhiculer le virus à distance.

* Le virus résiste dans les produits d'origine animale

La résistance du virus dans le lait et les produits laitiers dépend d'une façon très générale du degré d'acidité et de la température. C'est ainsi que dans du lait frais, non pasteurisé, à 37°, le virus est détruit en 24 h environ ; à la température du laboratoire (18 à 20°), il l'est en 6 jours ; au réfrigérateur à 4-6°, il résiste 12 jours. Par ailleurs un lait pasteurisé ou stérilisé par de plus hautes températures, puis contaminé artificiellement par le virus est susceptible de l'héberger pendant 30 jours au réfrigérateur. Le virus

résiste mieux dans la crème que dans le lait écrémé.

Dans le beurre préparé par acidification du lait, le virus est rapidement inactivé, tandis que dans le beurre salé préparé avec de la crème, il demeure infectant pendant 14 jours ; dans le même beurre non salé, 8 jours.

Les sous-produits du fromage, petits-laits et caillés, que l'on sert fréquemment aux porcs, présentent souvent un danger, surtout s'ils sont utilisés immédiatement. La plupart des types de fromages ont subi l'action de la chaleur avant leur mise dans le commerce et la maturation a suffisamment fait basculer leur pH vers l'acidité, pour que le virus soit inactivé.

Le virus persiste aussi plusieurs mois dans les viandes, surtout si elles sont surgelées, les produits de charcuterie et se retrouve dans les eaux grasses. Les déchets de cuisine, les restes de repas renfermant des produits d'origine animale et recyclés dans l'alimentation du porc jouent un rôle non négligeable dans la diffusion de la fièvre aphteuse porcine. Les plateaux repas servis sur les lignes aériennes internationales sont à ce titre d'une efficacité redoutable pour une diffusion intercontinentale et constituent une des hypothèses avancées dans l'introduction accidentelle de la fièvre aphteuse en Grande Bretagne au printemps 2001 (voir chapitre sur l'épizootie 2001).

III-3) la dispersion éolienne

La dispersion du virus par voie aérienne est un autre élément fondamental dans la propagation virale. Le microorganisme se trouve en effet systématiquement en grande quantité dans l'air expiré par les animaux contaminés, le transformant en aérosol infectieux.

Les auteurs anglais ont étudié le mode de transmission du virus de la fièvre aphteuse au cours des dernières épizooties qui ont atteint leurs îles. Ils démontrent que l'on trouve une corrélation étroite entre la direction des vents pluvieux et la propagation de la maladie. Les foyers apparaissant sur la côte Est de l'île ne donnent pas naissance à de grandes épizooties car les vents renvoient le virus vers la mer. Les foyers situés sur la côte Ouest ou dans le centre sont par contre à l'origine d'épizooties importantes. La reconnaissance de l'importance du transport aérogène a ainsi stimulé le développement

de modèles météorologiques pour prédire l'extension de l'épidémie par la dispersion du virus par le vent. Lors de l'épizootie 2001, une étude des vents entre la Grande Bretagne et la France a régulièrement été réalisée par Météo France à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) afin d'étudier l'éventualité d'une contamination des côtes du Nord-Ouest de l'Hexagone.

Le virus infectieux est associé à des supports d'assez fortes dimensions (6 μm). Ces particules sont transportées par le vent sur de grandes distances. Sa direction et sa force influencent l'étendue du territoire contaminé par voie aérienne. Le transport au-dessus de la mer peut se produire sur des distances aussi longues que 250 kilomètres. Au-dessus de la terre, la dispersion est de 2 à 3 km pour les bovins et de 10 km au maximum pour des porcs infectés, sauf dans les vallées constituant des couloirs de circulation très favorables ou d'autres configurations topographiques où cette distance peut être plus importante. Un temps pluvieux, une couche de nuages à faible altitude, entraînent la propagation du virus à fortes concentrations pendant un temps plus long. La concentration des animaux sensibles au point d'impact de la retombée du virus favorise l'éventuelle transmission de l'infection. Les fermes à forte densité de bétail ont été plus souvent touchées que les fermes à faible effectif. L'infection par aérosol est plus efficace que l'infection par voie digestive : il faut 10000 fois plus de virus pour infecter un bovin par voie orale que par voie nasale.

Les animaux infectés excrétaient de grandes quantités de virus avant de présenter des signes cliniques évidents et la diversité des modes de transmission de la maladie à partir de nombreuses sources virulentes font peut être de la fièvre aphteuse le meilleur exemple de maladie animale contagieuse. Elle appartient à ce titre aux maladies de la liste A de l'Office International des Epizooties (OIE). Cette grande contagiosité explique le caractère épidémique de la maladie et la survenue récurrente d'épizooties d'ampleur variable.

LA PROPHYLAXIE MEDICALE

D) Historique

L'aphtisation : au début du siècle, pour réduire la durée d'une épizootie, il pouvait y avoir avantage à infecter tous les animaux de l'exploitation où sévissait la maladie, afin de grouper les malades et de voir une levée rapide de l'arrêt d'infection. Les éleveurs procédaient donc à une contamination naturelle des troupeaux dans le but de hâter l'évolution de la maladie :

- en badigeonnant les gencives à l'aide d'un torchon imbibé de lymphes recueillies sur des aphtes récents, non suppurants apparus chez les premiers malades.
- en inoculant par voie sous-cutanée du sérum sanguin virulent issu d'animaux en phase d'ascension thermique. En pratique, on produisait du sang laqué libérant le virus en diluant du sang virulent dans neuf fois son volume de solution de citrate de soude à 1.5 pour mille en eau distillée.

Les éleveurs opéraient sur des animaux au repos à l'étable : l'infection apparaissait 5 jours après et restait bénigne, il était observé une évolution buccale simple de la maladie, associée exceptionnellement à des localisations digitées ou mammaires.

Hémo-prévention : elle consistait à protéger les animaux en produisant une immunisation passive. Le sang immunisant était obtenu en saignant à la jugulaire des animaux convalescents chez qui l'éruption vésiculeuse s'était produite 12 à 15 jours auparavant. Les prélèvements étaient effectués à l'aide d'un trocart et réalisés sur solution citratée à 1%. Le sérum hyperimmun ainsi obtenu devait être injecté en sous-cutané dans les 48 heures et permettait de conférer aux animaux indemnes, mais directement menacés, une brève période d'immunité allant de 15 à 20 jours. Celle-ci était consolidée par la répétition de 2 ou 3 injections.

Cette méthode était largement utilisée en Europe entre 1925 et 1930. Afin que le sérum hyperimmun soit efficace sur le type de virus effectivement en cause, il était primordial que le sang provienne de bovins de la région où le praticien opérait mais

étant donné la difficulté à recueillir de grandes quantités de sang immunisant, ce procédé était surtout réservé à la protection rapide des jeunes.

Hémo-aphtisation (hémovaccination) : cette immunisation mixte associe sur des animaux indemnes l'inoculation de sang immunisant et de sang laqué, parfois dans une même séance (ou dans un délai de 5 jours), mais ce procédé pose de nombreuses difficultés :

- pour réaliser l'équilibre sang immun/virus
- pour obtenir les grandes quantités de sang nécessaires à la protection des gros bovins
- quant à la pluralité du virus pouvant conduire à une absence de correspondance entre le virus local, le sang immunisant et le sang virulent.

II) La vaccination

La France a apporté une contribution majeure dans la lutte contre la fièvre aphteuse en Europe. Sur le site de Maisons-Alfort a été créé, en 1904, le premier laboratoire de recherche vétérinaire pour l'appui technique et le soutien scientifique aux services vétérinaires français. La prophylaxie médicale s'est considérablement améliorée après la seconde guerre mondiale avec la création en 1947 par le Docteur Mérieux de l'Institut Français de lutte contre la Fièvre Aphteuse (Iffa).

Afin d'éviter les scénarios catastrophes récurrents menaçant l'économie agricole, les pays européens adoptent en 1962 une politique nationale de lutte médicosanitaire. Elle sera appliquée jusqu'en 1991 et comprend :

- a) la vaccination préventive obligatoire du seul cheptel bovin, espèce à rotation plus lente dans les élevages et la plus exposée par son mode de vie au pâturage. Les animaux vaccinés doivent être identifiables de façon pérenne (marqués et accompagnés d'un certificat).

Les vaccins commercialisés utilisent des virus inactivés et sont trivalents (actifs sur les souches O, A, C). La production virale fait appel à la culture sur épithélium lingual de bovin maintenu en survie (méthode de Frenkel) ou à la culture sur des lignées cellulaires afin de s'affranchir de l'animal vivant.

Le vaccin antiaphteux utilisé sur les bovins mais également sur les ovins et les caprins utilisait des préparations adsorbées sur hydroxyde d'aluminium et adjuvées par la saponine. L'administration d'Aftovax® (Rhône-Mérieux) [10] se faisait par voie sous-cutané (5 ml chez les bovins, 2 ml chez les ovins et les caprins). La primovaccination était effectuée à partir de l'âge de 4 mois. Chez les jeunes, le premier rappel était conseillé 4 à 5 mois après. L'immunité humorale demande une semaine pour être décelable, le maximum est atteint en 3 ou 4 semaines et elle peut durer 2 ou 3 ans mais en général, elle est très faible au bout d'un an, de ce fait les rappels sont annuels.

Chez le porc, le recours à un excipient huileux (adjuvant complet de Freund) utilisable par voie intra-musculaire était préféré. 3 ml d'Aftopor® (Rhône-Mérieux) [10] était injecté 2 fois à un mois d'intervalle chez les porcelet de moins de 2 mois. Pour les autres, le rappel était effectué 4 mois plus tard s'il y avait une nouvelle exposition au risque de contamination.

- b) la mise en œuvre en cas de foyer d'un plan d'intervention d'urgence qui prévoyait l'abattage des animaux sensibles dans le foyer, des restrictions à la circulation des animaux et des personnes autour du foyer, la mise en place de mesures de désinfection et la vaccination de tous les animaux sensibles autour du foyer.

III) L'arrêt de la vaccination en 1991

Trois décennies de vaccination de masse obligatoire ont permis d'éviter le retour à des vagues épizootiques et de réduire progressivement le nombre de foyers sporadiques observés encore jusqu'au début des années 80. En 1991, après 10 ans de silence absolu, tout portage éventuel était considéré comme éteint en France et il était possible de considérer qu'il y avait éradication de la maladie. La Communauté Economique Européenne (CEE) a décidé le premier avril 1991 d'interdire la vaccination antiaphteuse bovine, à la demande de la Grande-Bretagne (GB). Cette décision fut effective le premier janvier 1992 et reposait sur des motivations multiples ;

1) Arguments sanitaires

- a) Ruptures d'immunité croisée : il n'existe pas d'immunité croisée entre les différents types de virus, ce qui signifie que le maintien en Europe de la vaccination trivalente anti-OAC n'aurait pas permis à elle seule d'assurer la protection contre une possible invasion par des types exotiques. Rappelons en outre que pour chacun des 7 sérotypes connus, il existe de très nombreux sous-types caractérisés essentiellement par des différences structurales au niveau de la capside virale. Les mutations continues du virus pouvaient être à l'origine de vaccination peu efficaces du fait de l'éloignement entre le virus utilisé lors de la fabrication du vaccin et celui contre lequel on entend protéger les animaux. Si l'épidémie était provoquée par un sous-type variant par rapport à celui présent dans le vaccin, la vaccination protégeait non seulement imparfaitement le bétail, mais en plus pouvait masquer la dissémination du sous-type sauvage.
- b) Multiplicité des espèces sensibles : la vaccination des seuls bovins, représentant la moitié des effectifs à animaux sensibles à la fièvre aphteuse, ne diminuait que faiblement le risque d'apparition de foyer. Connaissant la possibilité d'implantation pharyngée du virus chez les bovins même vaccinés, la vaccination induisait le risque de transformer les bovins en porteurs sains capables d'excréter insidieusement des quantités d'aphtovirus suffisantes pour provoquer la contamination des espèces sensibles ne bénéficiant pas

d'immunité. Dans l'Europe des 12, les porcins étaient uniquement vaccinés en Espagne et au Portugal (porcs de plein air). Les ovins étaient pour leur part uniquement vaccinés en Espagne et dans les zones frontalières avec la France, ainsi qu'en Italie pour la transhumance.

- c) Pratique même de la vaccination : sur 34 foyers primaires déclarés en Europe entre 1977 et 1987, 13 étaient liés à la diffusion de virus échappés d'instituts producteurs ou à des vaccins mal inactivés.

2) Arguments économiques

Il avait été calculé dans un rapport de la Commission Européenne en date de 1991, que le coût total de la généralisation de la vaccination était supérieur à celui de son arrêt. Le coût de la vaccination, par l'Europe des douze, était alors estimé à 1.135 milliards d'écus, alors qu'en cas de non vaccination et d'apparition de foyers d'infection, les frais d'abattage et d'indemnisation s'élevaient seulement à 35 millions d'écus.

3) Arguments commerciaux

Dans le cadre de l'instauration du marché unique, dont l'échéance était le premier janvier 1993, il fallait mettre en œuvre une politique permettant la liberté des échanges d'animaux et de leurs produits entre les états membres. La circulation d'animaux entre pays vaccinoteurs et non-vaccinateurs n'était pas possible pour des raisons sanitaires. La vaccination entraînait en effet la présence d'anticorps vaccinaux non différenciables des anticorps post-infectieux. De ce fait les animaux vaccinés, susceptibles d'héberger de manière inapparente du virus aphteux et représentant ainsi un risque important, ne pouvaient être différenciés des cheptels non vaccinés. Les restrictions commerciales s'appliquant également vis à vis des pays tiers, cela aurait constitué un frein à la conquête de nouveaux marchés. Certains pays comme les Etats-Unis (EU) n'importent en effet pas de viande ou de sous-produits d'animaux vaccinés.

A l'image de la Grande Bretagne et de l'Irlande qui n'avaient pas de campagnes de vaccination systématique (figure 16), les autres pays de l'Union Européenne (UE) ont donc suivi l'initiative de l'union européenne.

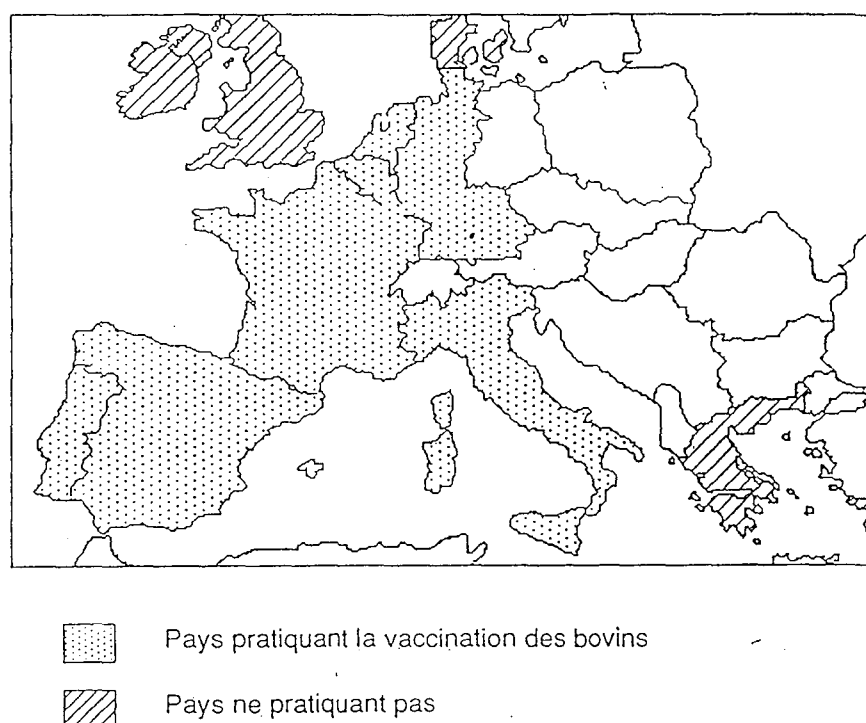


Figure 16. Situation des pays de la Communauté vis à vis de la vaccination en 1989 [1].

L'application de plans de prophylaxie, coûteux mais efficaces, a permis à la France de se constituer, avec le renouvellement du cheptel, une population parfaitement vierge, indemne et non immunisée, envers le virus de la fièvre aphteuse. Le volume des exportations françaises de viande de porc, de 1992 à 1999, a été multiplié par 8. Il représentait près de 245000 tonnes en 1999, soit près de 16% des exportations de viande porcine de l'UE. Au niveau européen, ces dernières n'ont cessé d'augmenter sur la même période, atteignant 1,5 millions de tonnes en 1999, soit 3 fois plus qu'en 1990. Les exportations de viande bovine de l'UE vers les pays tiers, notamment la Russie et le Proche-Orient, ont quant à elles atteint près de 1,3 millions de tonnes en 1992, au lieu de 80000 tonnes en 1990.

Jusqu'à l'épizootie du printemps 2001, l'arrêt de la vaccination a été un succès. Pendant 10 ans, peu de foyers ont éclaté dans l'UE, les épizooties italiennes de 1993 et grecques de 1994, 1996 et 2000 ont été vite maîtrisées. L'économie liée à l'arrêt de la vaccination est nettement supérieure au coût des épizooties enregistrées sur cette période.

Le succès de l'arrêt de la vaccination est toutefois tributaire d'une épidémiologie non relâchée. La disparition du virus et de la vaccination s'est accompagnée d'un retour à la sensibilité des espèces cibles et n'a en aucun cas permis de baisser la garde sanitaire. Du fait de l'instabilité de certaines régions (Yougoslavie), de l'existence de fièvre aphteuse endémique aux portes de l'UE (Albanie, Turquie, Afrique du Nord, Moyen-Orient), de l'intensification des échanges commerciaux et des mouvements humains, la fièvre aphteuse restera longtemps une menace qui justifie campagnes d'information auprès des éleveurs et des vétérinaires, vigilance aux frontières, entretien de stock de vaccins et mise en place d'un plan d'intervention d'urgence.

IV) La « vaccination d'urgence »

La vaccination prophylactique étant interdite pour toutes les espèces sur l'ensemble du territoire, une vaccination périfocale d'urgence est cependant prévue par la législation, s'il apparaît que la politique d'abattage systématique ne peut être appliquée dans des délais suffisants, rendant alors une épizootie difficilement maîtrisable. Devant la vitesse de propagation de l'infection surtout dans les régions à forte densité d'animaux sensibles (grandes porcheries, parcs d'engraissement) et du fait du manque de ressources adéquates en matière d'abattage et d'élimination (engorgement des sites d'équarrissage, enfouissement difficile), le recours temporaire à la vaccination « tampon » peut jouer un rôle de « mur » protecteur immunitaire augmentant l'efficacité du dispositif sanitaire.

La vaccination en anneau (de 5 à 10 kilomètres généralement mais variable suivant les pays) autour du foyer de fièvre aphteuse se justifie (limitation de la dissémination locale) mais ne peut s'appliquer qu'après autorisation de la Commission européenne. L'OIE exige que tous les animaux sensibles de la zone tampon soient vaccinés (bovins de plus de 4 mois, ovins et caprins dès l'âge de 3 mois et porcelets âgés de plus de 3 semaines), qu'ils portent une marque permanente et soient suivis d'un dossier spécifique afin de pouvoir leur appliquer les restrictions qui s'imposent. La mise en place de cette ceinture vaccinale a été préconisée après l'épisode de fièvre aphteuse qui a sévi en Grande Bretagne (GB) en 1967-1968 (plus de 400000 bêtes abattues) et suppose que des vaccins soient gardés en réserve. Le système des banques communautaires d'antigènes a alors été progressivement mis sur pied, il représente le stockage en azote liquide (-100°C) de virus inactivés, concentrés de 80 à 1000 fois et quelquefois hautement purifiés. Une réserve de 300000 doses de vaccins trivalents O, A, C prêts à l'emploi est à disposition chez Rhône-Mérieux.

Le principal problème de cette technique réside dans le manque de rapidité de sa mise en place. Un délai de 2 ou 3 jours à partir de la phase de préalerte est nécessaire pour expédier les flacons sur le lieu de l'épizootie. Il faut ensuite y ajouter un délai minimum de 10 jours après l'injection pour qu'une immunité suffisante apparaisse. Seuls certains cas de figures peuvent donc conduire à justifier le recours à la vaccination d'urgence (d'autant que des phénomènes allergiques et d'irritation sont parfois observés).

Le coût est à la charge de l'état et le devenir à terme des animaux vaccinés est l'abattage dans les délais les plus brefs afin de retrouver la qualification indemne de la zone au plus tôt.

LA PROPHYLAXIE SANITAIRE

La prophylaxie sanitaire peut être envisagée d'une part sur le plan défensif, d'autre part sur le plan offensif.

La prophylaxie défensive :

1) Limitation du risque d'introduction du virus dans le pays

Limiter le risque d'introduction du virus dans une zone indemne implique :

a) l'existence d'un réseau national d'épidémiologie : il est en effet nécessaire de connaître les zones non indemnes pour s'en protéger en gérant le risque sanitaire lié aux échanges à travers une législation adaptée. Les importations d'animaux vivants ou de produits d'origine animale provenant de pays infectés ou susceptibles de l'être doivent être prohibées (la mise en quarantaine et l'exigence de sérologies négatives prouvent l'absence de vaccination constituent un dispositif minimum). L'embargo, c'est à dire la fermeture totale des frontières à tout produit pouvant être contaminé, apparaît comme une mesure sévère mais justifiée.

b) la garantie de manipulations fiables du virus : seuls des laboratoires de haute sécurité, comme les sites de l'Afssa à Alfort et Lyon sont agréés par un Comité d'experts européens qui s'assurent que toutes les manipulations du virus sont justifiées et que les mesures de sécurité adéquates sont prises lors des opérations de diagnostic, de recherche ou de production et d'utilisation de vaccins.

c) traçabilité des animaux : les flux d'animaux en Europe sont de plus en plus importants, les distances parcourues élevées et les intermédiaires multiples. Un animal en phase d'excrétion présymptomatique peut ainsi contaminer de nombreuses exploitations durant un transit, par l'intermédiaire d'animaux qui l'accompagnent, du véhicule de transport ou de centres d'allotement. L'efficacité de la lutte, une fois l'animal repéré, repose essentiellement sur la capacité à mettre en place des mesures préventives sur toutes les exploitations éventuellement contaminées et donc sur la

possibilité de les retrouver. Il est donc nécessaire d'assurer la traçabilité des animaux :

- identification des animaux et des exploitations
- recensement et agrément des professionnels du commerce d'animaux
- tenue de registres des animaux dans les élevages et chez les professionnels du commerce.

2) Détection rapide du virus

Les premières mesures s'inscrivent dans l'extrême urgence et réclament une sensibilisation préalable des éleveurs à la nécessité d'une déclaration immédiate de la moindre suspicion. La déclaration à la mairie ou aux services compétents est obligatoire (art. 226 du Code Rural), une permanence permet au système d'alerte d'être opérationnel de jour comme de nuit. Les contrevenants sont punis d'amende, voire de prison (tableau 12).

INFRACTIONS	PEINES
Faire naître ou contribuer à répandre une épizootie de fièvre aphteuse de manière volontaire * (art 331)	- Emprisonnement de 5 ans - Amende de 1.000.000 de francs tentative punie comme le délit consommé
Faire naître ou contribuer à répandre une épizootie de fièvre aphteuse de manière involontaire * (art 331)	- Emprisonnement de 2 ans - Amende de 200.000 francs
Non déclaration d'un animal soupçonné d'être atteint de fièvre aphteuse ou ayant été exposé à la contagion (art 336)	- Emprisonnement de 2 ans - Amende de 200 000 francs - Publicité de la condamnation
Non respect de la réglementation sanitaire aux échanges (art 337)	- Emprisonnement de 2 ans - Amende de 100.000 francs
Détention, manipulation, utilisation illégale de virus aphteux (art 335)	- Emprisonnement de 2 ans - Amende de 100 000 francs
Déterrer des cadavres d'animaux morts de fièvre aphteuse * (art 329)	- Emprisonnement de 6 mois - Amende de 25.000 francs
Toute autre infraction à la législation relative à la fièvre aphteuse * (art 332)	- Amende prévue pour les contraventions de 5ème classe

Tableau 12. Peines prévues par la législation [4].

Les Services Vétérinaires (SV) assurent le traitement de l'information :

- Visite de l'exploitation suspecte : le vétérinaire pénétrant dans l'élevage doit prendre de nombreuses précautions. Il doit laisser son véhicule à l'extérieur de l'exploitation, mettre des bottes puis une combinaison, des surbottes, un calot et des gants contenus dans la « mallette fièvre aphteuse ». Il pénètre dans l'exploitation avec la mallette, les fiches et le matériel qu'elle contient et éventuellement de quoi anesthésier l'animal suspect (prendre tout le matériel en une fois afin d'éviter de ressortir de l'exploitation).
- Consignes à l'éleveur : une fiche synthétise d'une manière pratique les mesures prévues par l'arrêté de mise sous surveillance. En résumé : aucun animal, aucune personne, aucun véhicule, aucun objet ou produit ne peut sortir de l'exploitation ou y pénétrer. Tous les animaux sont confinés au maximum à l'intérieur des bâtiments.
- Prélèvements (si la suspicion est légitime) : ils sont réalisés à la fin de la visite car l'opération est très contaminante. Revêtu d'un vêtement protecteur et équipé de matériel jetable laissé ensuite sur place, le vétérinaire découpe un lambeau de paroi d'aphte et effectue ensuite un prélèvement de sang recueilli dans des tubes spécifiques, qui sont déposés dans un récipient plastique hermétique soigneusement désinfecté. Celui-ci est placé dans une boîte de polystyrène avec des sachets réfrigérants et une matière absorbante. La boîte est fermée avec une bande adhésive puis placée à l'intérieur d'une autre boîte en matériau résistant sur laquelle est inscrite « attention fièvre aphteuse : à n'ouvrir que par le laboratoire destinataire ». Les prélèvements sont alors expédiés dans les plus brefs délais et par voie appropriée vers les laboratoires de référence (AFSSA de Maisons-Alfort ou de Lyon).

Parallèlement, la préalerte est déclenchée : les SV Départementaux sont prévenus d'une suspicion de contamination par le virus aphteux et doivent se préparer à un engagement dans l'hypothèse où l'infection serait confirmée. Un arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS) de l'exploitation suspecte est rédigé afin de prévenir toute dispersion de l'éventuel virus. Avec l'appui des laboratoires de diagnostic, le Directeur des SV (DSV) infirmera ou confirmera les suspicions au plus tard dans les 48 heures et à ce moment, soit les mesures sont levées, soit un arrêté préfectoral portant déclaration d'infection (APPDI) est pris. Le Préfet et le Directeur des SV, assistés par une équipe nationale d'experts, active le réseau d'intervention et supervise le déroulement des opérations.

La prophylaxie offensive :

Un dispositif d'intervention immédiate doit permettre de mobiliser rapidement des moyens en matériels et en personnels capables d'assurer dans les meilleurs délais la neutralisation du premier foyer.

1) Délimitation des zones (mise en quarantaine)

On distingue au niveau d'un foyer de fièvre aphteuse 3 zones (figure 17) où les mesures à appliquer sont distinctes. Leurs limites peuvent être repoussées pour tenir compte de la réalité géographique du territoire, de la possibilité de diffusion par voie aérienne, de la facilité de contrôle selon les agglomérations et les routes.

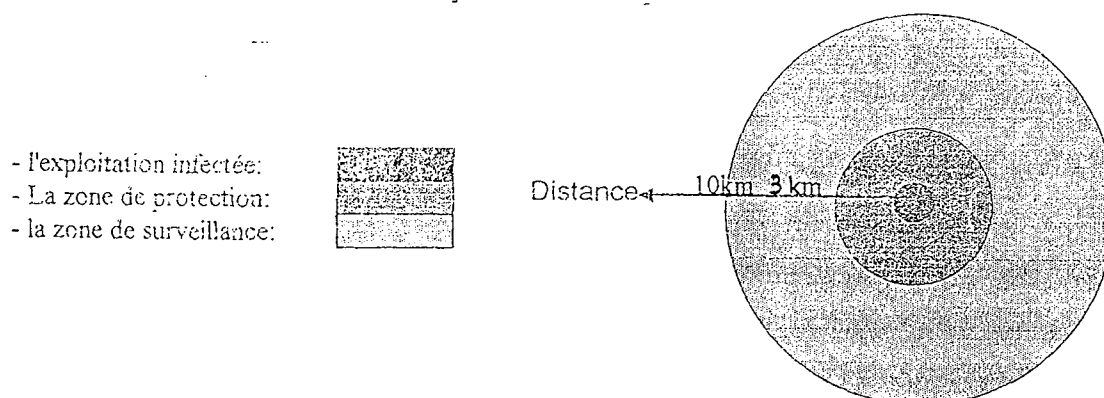


Figure 17 : délimitation de 3 zones autour du foyer infecté [4].

a) Séquestration du foyer dès la confirmation du diagnostic.

Les voies d'accès, matérialisées par des panneaux signalant la fièvre aphteuse, sont interdites à la circulation. Des pédiluves pour les personnes et des rotoluves pour les roues des véhicules permettent des mouvements strictement nécessaires à l'intervention et autorisent l'accès à des établissements à risque (abattoirs, laiteries...). Les personnes qui sortent de l'exploitation ne doivent pas être en contact avec des espèces sensibles à l'extérieur de la zone.

b) Une zone de protection ou d'interdiction est ménagée autour du foyer sur un rayon minimal de 3 kilomètres. Les troupeaux sont recensés et isolés, tout mouvement ou rassemblement animal ou humain est interdit.

c) Une zone de surveillance périphérique est mise en place par précaution, sur un rayon minimal de 10 kilomètres. Le poste de commandement opérationnel y est installé : il coordonne l'action des différentes équipes travaillant dans les exploitations infectées. La circulation des animaux est limitée et la surveillance sanitaire des cheptels sensibles est renforcée afin de ne pas être surpris par une diffusion plus large du virus.

2) Contrôle des déplacements

Les déplacements sont contrôlés tant pour les animaux que pour les personnes et les véhicules.

21) ANIMAUX

Pour les animaux sensibles :

Interdiction

- Circulation : entrée et sortie du périmètre interdit, transport via la zone.
- Les rassemblements et concentration d'animaux sont interdits. Cela concerne principalement les marchés, les parcs à bestiaux, les ramassages, la distribution, la transhumance, les concours hippiques.
- Les parcs zoologiques et animaliers sont fermés, la monte publique naturelle est interdite.
- L'insémination artificielle est uniquement autorisée avec de la semence se trouvant sur l'exploitation.

Dérogations accordées par le Directeur des SV sous certaines conditions

- Déplacements d'animaux sensibles vivants à des fins d'abattage immédiat vers un établissement situé dans la zone de protection ou de surveillance.

- Déplacements des carcasses vers une décharge ou une usine d'équarrissage lorsque l'élimination sur les lieux n'est pas possible.
- Mouvements autorisés lorsque le bien-être des animaux est largement perturbé : surpopulation (élevage porcin naisseur), engraissement excessif...
- Le transport des animaux des espèces non sensibles est autorisé à l'intérieur ou à l'extérieur du périmètre interdit en cas de nécessité

Pour les animaux non sensibles :

Ils doivent être confinés à la propriété car ils peuvent agir à titre de vecteurs mécaniques. Des dérogations aux interdiction de circulation peuvent tout de même être accordées par le Directeur des SV. Les œufs et les volailles peuvent être déplacés librement à l'intérieur de la zone de surveillance mais nécessitent que les caisses ou contenants soient nettoyés et désinfectés pour quitter cette zone.

22) PERSONNES ET VEHICULES

Interdiction

- Circulation : afin d'éviter la transmission passive du virus, les voies d'accès permettant de quitter ou de pénétrer dans les zones de protection sont soit fermées, soit équipées de matériel de désinfection et surveillées en permanence.
- Les rassemblements occasionnés par les marchés, fêtes et rencontres sportives sont à éviter.

Les camions utilisés pour transporter des animaux ou des sous-produits animaux à l'intérieur de la zone infectée doivent être nettoyés et désinfectés au point d'origine et à celui de destination.

3) Enquête épidémiologique

Le but, après avoir identifié l'origine du foyer, est de prévoir l'extension de l'épizootie afin d'adapter les mesures de lutte à la situation. L'enquête s'appuie sur 2 types de données :

- a) Celles recueillies au niveau des exploitations : le suivi des déplacements d'animaux susceptibles d'avoir été exposés à la maladie permet de déceler tous les troupeaux infectés. Tout déplacement hors des lieux infectés dans les 14 jours précédant l'apparition des signes cliniques est jugé significatif. Un lieu visé par l'enquête de suivi est déclaré infecté et fait l'objet d'une inspection à la recherche de signes cliniques. Tous les lieux où ont transité les animaux déplacés (parcs d'attente, installation d'embarquement...) doivent être nettoyés et désinfectés et les animaux d'espèces sensibles qui auraient été en contact direct avec eux doivent être préventivement abattus.

- b) Données météorologiques : l'utilisation d'un modèle prédictif de la dissémination aérienne du virus aphteux à partir d'animaux en fin d'incubation et en phase d'expression clinique permet de mieux contrôler l'extension de la maladie. Les aérosols formés peuvent être très riches en particules virales lorsqu'il s'agit d'une étable importante ou d'une porcherie. L'AFSSA a donc passé une convention avec la météorologie nationale qui lui permet ainsi de connaître les déplacements de nuages de virus et les zones de retombées. A partir de ces données, un programme prévisionnel est utilisé pour calculer les zones où les risques d'apparition de foyers secondaires sont les plus grands. Les SV prennent alors des mesures en conséquences.

4) L'abattage massif qualifié usuellement sous le terme de « Stamping-out »

L'abattage précoce de tous les animaux infectés et exposés (animaux ayant quitté l'exploitation moins de 5 jours avant l'apparition des symptômes et même les animaux vaccinés) est une mesure sévère mais qui se justifie pour différentes raisons :

- il permet de tarir la source de virus et de rendre ainsi la dissémination maîtrisable
- il évite le risque de conserver des animaux porteurs après leur guérison
- les complications liées à la fièvre aphteuse ne permettraient pas à l'animal guéri de retrouver un état physiologique normal et il perdrait toute valeur sur le plan économique
- l'abattage est la méthode qui permet à un pays (à une zone) de recouvrer rapidement son statut zoosanitaire (tableau 13) :

	<i>« Pays indemne de fièvre aphteuse où est pratiquée la vaccination »</i>	<i>« Pays indemne de fièvre aphteuse sans pratiquer la vaccination »</i>
<i>Pas d'abattage</i>	Absence de foyers au cours des 24 derniers mois	-
<i>Abattage sanitaire pratiqué</i>	Absence de foyers au cours des 12 derniers mois	3 mois après le dernier cas
<i>Abattage sanitaire + vaccination d'urgence</i>	-	3 mois après l'abattage du dernier animal vacciné

Tableau 13. Le code zoosanitaire international définit le délai nécessaire à un pays pour recouvrer le statut de « pays indemne de fièvre aphteuse » [28].

Les animaux (surtout si ce sont des porcs) qui présentent des signes cliniques sont abattus en priorité, ainsi que ceux potentiellement excréteurs. L'abattage a lieu sur l'exploitation même, il se déroule selon des modalités qui assurent sécurité du personnel et évitent toute souffrance inutile à l'animal. Deux principes généraux sont à respecter : éviter toute effusion de sang et asperger l'animal sitôt la mort effectuée d'une solution

désinfectante, tout particulièrement au niveau des lésions. Les techniques diffèrent selon les espèces, leurs effectifs voire les contraintes extérieures :

- Abattage des bovins
 - T.61 : euthanasique injectable à base d'embutramide, d'iodure de mébézonium et de chlorhydrate de tétracaine en solution dans le méthylformamide : 4 à 6 ml/50 kg [10].
 - Le pistolet d'abattage est moins recommandé que le T.61 car il entraîne une effusion de sang .

- Abattage des petits ruminants
 - La pince à électrocution est la méthode de choix.
 - T.61
 - Pistolet d'abattage pour les adultes ou pour tranquilliser des animaux à distance.

- Abattage des porcs
 - La pince à électrocution est privilégiée.
 - En cas d'effectif important, il est possible d'utiliser la remorque à électrocution mobile. Elle permet l'abattage de 300 porcs à l'heure mais nécessite une surface de manœuvre d'au moins 30mX10m.

5) Destruction des cadavres

Les cadavres sont réduits en farine dans les sites d'équarrissage et subissent un traitement stérilisateur avant d'être incinérés. Ces sites sont rares et vite dépassés car ils ne peuvent recevoir que le nombre d'animaux sensibles abattables le jour même. Il est donc préférable d'assurer sur place la destruction des cadavres et des produits d'origine animale (lait, peaux, laines sortis de l'exploitation après le cinquième jour avant les premiers symptômes).

Il s'agit d'utiliser la méthode qui comporte le moins de risque de propagation de la maladie et le moins d'effet néfaste sur l'environnement.

L'incinération est largement utilisée à travers le monde mais pose d'évidents problèmes de pollution. Les bûchers ont dégagé de fortes doses de dioxine cancérigène dans le ciel britannique durant la crise de 2001.

L'enfouissement sur l'exploitation est la méthode de choix mais n'est possible que lorsqu'il est compatible avec les règles de la protection de l'environnement et de l'hygiène publique. Devant la nécessité d'agir rapidement, chaque SV réalise une étude topographique et hydrogéologique et dresse un inventaire des possibilités d'enfouissement dans son département. Cet inventaire établit 3 types de zones selon la possibilité d'enfouissement :

- les zones de type 1, où toute exploitation est à priori susceptible d'offrir un site d'enfouissement.
- les zones de type 2, où il existe des sites convenant à l'enfouissement mais pas dans toutes les exploitations.
- les zones de type 3, où l'enfouissement est impossible.

Ces zones sont délimitées sur la base de trois critères : topographiques (nécessité de terrains plats ou en pente faible), géologiques (sol facile à creuser sur une profondeur de 2 à 4 mètres), hydrologiques (le fond des fosses doit rester au moins un mètre au dessus du plus haut niveau de la première nappe).

Les cadavres éventrés sont empilés dans la fosse entre 2 couches de chaux vive. La fosse est refermée 24 heures après et le site est aspergé de soude caustique. Ce site sera interdit aux personnes pendant 6 mois et aux animaux pendant 9 mois. Une construction avec fondation ne pourra être envisagée sur le site avant un délai minimum de 5 ans.

6) Désinfection

Elle est préventive par l'intermédiaire des pédiluves et des rotoluves mais aussi curative après l'abattage des animaux. Il s'agit d'éliminer le virus par la décontamination des lieux, des équipements et du matériel non jetable. Le personnel doit être protégé par des vêtements adaptés car les produits manipulés sont corrosifs.

Une solution de soude à 8 pour mille est utilisée pour la désinfection des bottes (pédiluves), des roues des véhicules (rotoluves), des locaux (plafond, mur, sol) et leurs abords, des ustensiles et machines.

La paille et le foin sont désinfectés à la soude puis enfouis ou brûlés après avoir séché.

Si le stock est important, on désinfecte successivement les couches superficielles avec une solution de formol à 5% en veillant au risque d'incendie.

Le fumier est mis en tas puis aspergé de chaux vive et recouvert d'une feuille de plastique : l'augmentation de la température et l'alcalinisation naturelle entraîneront une auto-stérilisation en un ou deux mois. Par précaution, il ne sera pas épandu avant 3 mois.

Pour le lisier, un pH inférieur à 5 ou supérieur à 10 est maintenu pendant 7 jours à l'aide de chaux vive ou d'un mélange de soude et de potasse.

Les ensilages dont le pH est inférieur à 4 peuvent être distribués aux animaux, sinon ils sont désinfectés par pulvérisation d'acide citrique puis détruits par enfouissement.

Les racines et tubercules sont désinfectés à la soude à 2%, les grains, tourteaux et granules par fumigation avec des vapeurs de formol puis détruits ou enfouis.

Une première désinfection des locaux est réalisée immédiatement après l'abattage. Elle est renouvelée 15 jours plus tard, l'exploitation est dès lors confondue avec la zone de surveillance. Trente jours après la première désinfection et au moins 15 jours après la deuxième, les mesures auxquelles était soumise la zone de surveillance sont levées (figure 18). La deuxième désinfection est suivie d'un vide sanitaire d'au moins 3 semaines, préalable au repeuplement. Des animaux témoins peuvent être réintroduits sur les lieux (2 ou 4 porcs) pour éventuellement révéler si le virus est encore présent. Des échantillons de sérum leur sont prélevés après 30 jours afin de s'assurer qu'il est possible de lever l'arrêté d'infection.

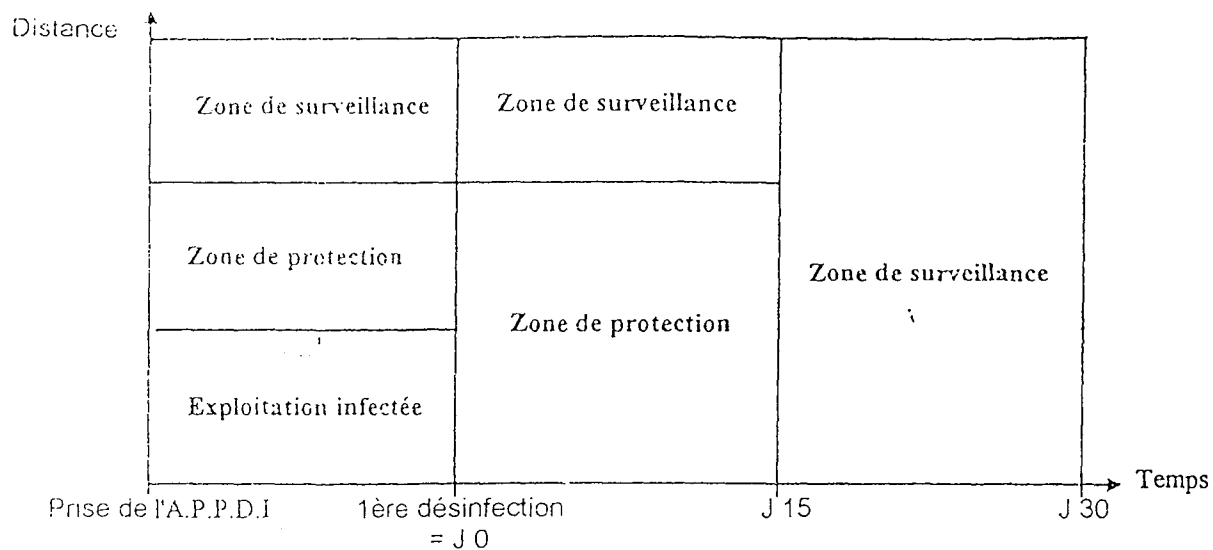


Figure 18 : fusion des zones au cours du temps [4].

7) Devenir des produits animaux

Les produits issus des zones interdites sont soumis à certaines restrictions de police sanitaire.

- Les viandes peuvent être vendues pour la consommation humaine et être déplacées après avoir été désossées et soumises à un traitement thermique (la température à cœur doit atteindre 70°C pendant 30 minutes au moins) [12].
- Les produits d'équarrissage doivent être déplacés dans un véhicule étanche et en aucun cas utilisés dans des aliments destinés à des animaux sensibles. L'alimentation avec des eaux grasses est interdite [12].
- Laines et poils : immersion dans une suite de bains (constitués d'eau, de savon et de soude ou de potasse) ou fumigation par des vapeurs d'aldéhyde formique pendant au minimum 24 heures [12].
- Crins et soies : ébullition pendant au moins une heure ou immersion dans une solution d'aldéhyde formique à 1% pendant au minimum 24 heures [12].
- Cuirs et peaux : stockage pendant un minimum de 28 jours dans du sel marin contenant 2% de carbonate de sodium [12].
- Le lait est ramassé vers une laiterie à vocation exportatrice non prépondérante en respectant des règles strictes de nettoyage et de désinfection. Il subit un traitement thermique approprié (la pasteurisation est suffisante mais on lui préfère le traitement à ultra-haute température si l'usine le permet). Le lait devra être utilisé sur place dans le cas de la fabrication de produits laitiers [12].
- Le matériel génétique : la collecte de semences, d'ovules et d'embryons peut se poursuivre pour congélation et conservation à condition que chaque lot soit identifié, conservé séparément et soumis au dépistage du virus avant de sortir du centre. Les donneurs doivent également faire l'objet d'un contrôle sérologique régulier [12].

RESUMÉ DE L'ÉPIZOOTIE 2001

I) Situation au Royaume-Uni (RU)

L'apparition des foyers débute en Angleterre : les premiers symptômes sont observés chez 27 porcs le 19 février, à l'abattoir de Chcalc Mcat, proche de Brentwood, dans le Sud-Est du pays. L'abattoir en question reçoit des animaux issus de 600 exploitations réparties dans toute la GB (y compris l'Irlande du Nord). Des porcs provenant d'un élevage d'Hedden on the Wall dans le Comté de Northumberland auraient contaminé cet établissement. Selon les autorités sanitaires britanniques, ils étaient peut être infectés par le virus depuis 2 ou 3 semaines. Le fait que les cas n'aient été détectés qu'en bout de chaîne, montre un dysfonctionnement dans le contrôle sanitaire des animaux et indique que probablement le virus a commencé la contamination du RU dès le début du mois de février.

L'agent causal s'est révélé de type O et de souche panasiatique. Il est proche du virus ayant sévi l'année précédente en Asie et en Afrique du Sud comme l'indique la figure 19. Le propriétaire de la porcherie a reconnu avoir incorporé à la ration alimentaire des animaux, des restes de graisses animales insuffisamment cuites provenant d'une chaîne de restaurants asiatiques de Newcastle. Ceux-ci auraient été approvisionnés avec un chargement clandestin de viande venue d'un pays d'Extrême-Orient. Signalons également que l'aéroport international de Newcastle se trouve à proximité de la ferme incriminée, et qu'il n'est pas exclu que des reliquats de plateaux-repas distribués dans les avions aient également été récupérés en toute illégalité par l'exploitant de la porcherie.

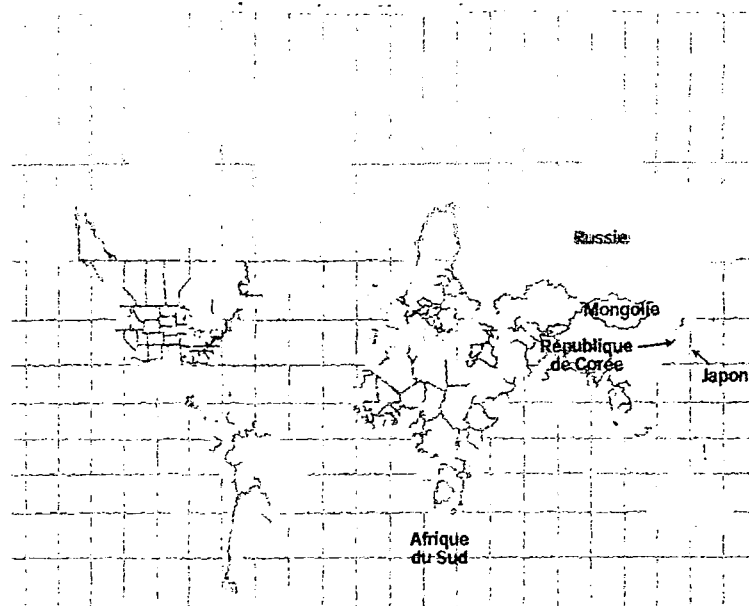


Figure 19. Pays ayant recensé des foyers de fièvre aphteuse (type O souche panasiatique) en 2000 [33].

Sur leur exploitation d'origine, les porcs ont contaminé des ovins qui ont effectué un long périple aux quatre coins de l'Angleterre avant que ne soient repérés les premiers signes cliniques, disséminant, au gré du commerce intracommunautaire d'animaux vivants, le virus sur tout le territoire et provoquant la multiplication des foyers sur le trajet des moutons.

A la fin du mois de février, les comtés de Cumbria et du Devon en Angleterre, et ceux de Dumfries et Galloway en Ecosse sont les plus durement touchés mais, malgré la délimitation de zones de restriction autour des exploitations infectées suivi de l'abattage et de la destruction massive des troupeaux, l'ensemble du pays sera concerné (figure 20).

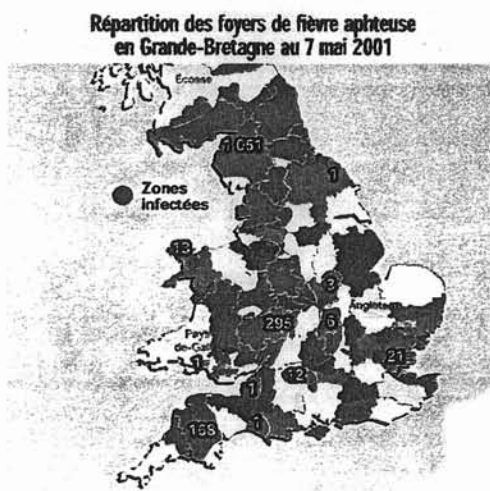
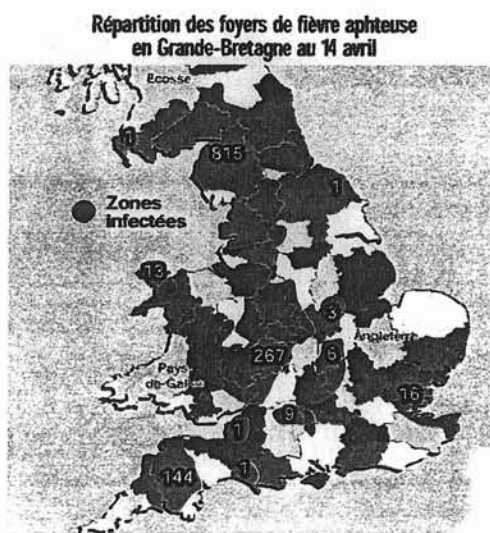
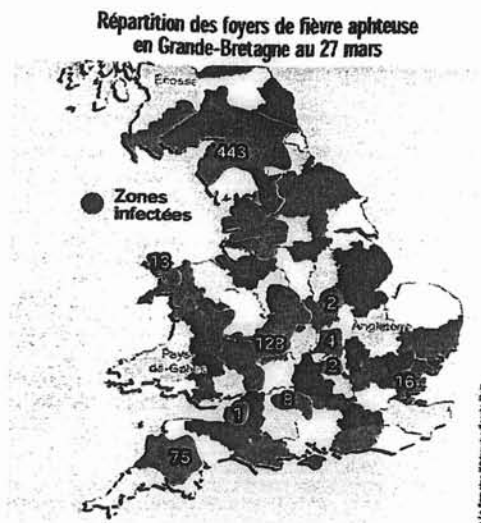


Figure 20. Evolution de la répartition des foyers de fièvre aphteuse en GB [33].

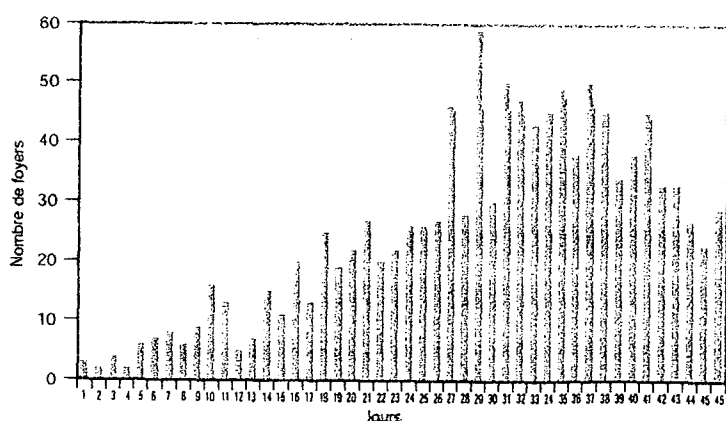
Face à l'ampleur de l'épizootie et aux problèmes logistiques qui y sont liés, les autorités britanniques, pourtant initialement hostiles à toute vaccination, prévoient la mise en place d'une vaccination protectrice qui ne concernerait que les bovins.

Le 27 mars, le ministre de l'agriculture Nick Brown tire déjà des leçons et annonce trois mesures principales :

- interdiction de l'introduction de restes alimentaires dans la nourriture des porcs
- limitation dans le mouvement du bétail : tout déplacement doit être nécessairement suivi d'une période d'immobilisation sur le site d'arrivée pendant 20 jours. Ce laps de temps couvre la durée d'incubation du virus et permet ainsi la déclaration d'éventuels signes cliniques.
- amélioration de l'identification et de la traçabilité des animaux lors des échanges sur les marchés, notamment pour les ovins chez qui l'expression clinique est moins prononcée que chez les autres espèces sensibles.

Après avoir atteint un pic de plus de 60 nouveaux foyers par jour, l'épizootie voit enfin sa croissance se ralentir au début du mois d'avril (figure 21 et 22). La politique d'abattage dans les 24 heures des animaux contaminés menée par les vétérinaires et l'armée semble payer.

Évolution du nombre de foyers par jour en Grande-Bretagne



Évolution du nombre de foyers par semaine en Grande-Bretagne

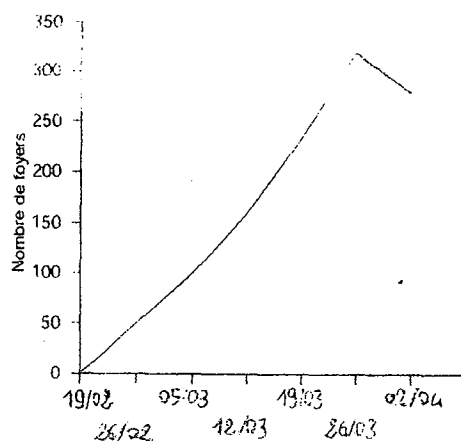


Figure 21 et 22. Evolution du nombre de foyers par jour [20] et par semaine [33] en GB.

Fin avril, la vaccination sans cesse retardée par les autorités reste donc seulement une possibilité complémentaire à la campagne d'abattage, mais elle ne recueille pas l'adhésion des éleveurs, sans qui la politique de vaccination ne peut réussir. Elle ne sera donc pas mise en place, malgré l'autorisation de vacciner en anneau accordée par la CEE dès le 28 mars.

Début mai 2001, le nombre quotidien de foyers recensé n'est plus que de cinq mais, alors que le 8 mai, le Comité Vétérinaire Permanent (CVP) assouplissait les restrictions de mouvements des bovins et des porcs au sein du reste de l'UE, les mesures mises en place Outre-manche persistent sur l'ensemble du territoire jusqu'au 19 juin. Nicc Brown tente de minimiser l'ampleur de l'épizootie en déclarant le 10 mai qu'un tiers des foyers qui ont été confirmés en GB depuis le début sont maintenant négatifs. Mais alors que le gouvernement affirmait à la fin du mois d'avril que l'épizootie serait terminée en juin, de nouveaux cas apparaissent encore quotidiennement à la mi-juin (figure 23).

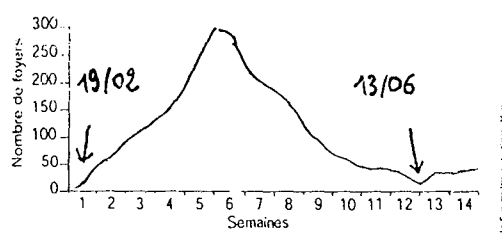


Figure 23. Nombre de foyers détectés chaque semaine en GB [33].

Le 17 juin, le nombre de foyers recensés s'élève à 1759 et le 28 août, à 1979.

Le 12 septembre, les autorités écossaises annoncent l'éradication de la province, 6 mois après l'apparition du premier foyer mais le 14 septembre, le CVP prolonge les restrictions appliquées au RU jusqu'au 30 novembre.

En début 2002, aucun nouveau cas nouveau n'a été confirmé depuis le 30 septembre 2001 et la quasi-totalité du pays est désormais considérée comme hors de danger. L'OIE remet le RU sur la liste des « pays indemnes de fièvre aphteuse où la vaccination n'est pas pratiquée » le 24 janvier.

II) Situation en France

Dès le 21 février 2001, les services vétérinaires départementaux reçoivent deux instructions visant d'une part à la mise en œuvre du programme de préalerte et d'autre part au recensement et à la mise sous séquestre des animaux des espèces sensibles provenant du RU durant les 30 jours précédents. En raison de la multiplication des foyers au RU et de la présence en France d'ovins originaires d'un de ces foyers, le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche décide le 27 février de procéder à l'abattage préventif et à la destruction des ovins importés d'Outre-manche (et ceux d'autres états membres non identifiés) après le 31 janvier. Des prélèvements sont réalisés sur 10% des animaux avant l'abattage. Les échantillons sont envoyés pour analyse au laboratoire national de référence de l'Afssa et des enquêtes épidémiologiques sont menées parallèlement. Le 28 février, la décision est prise d'abattre préventivement 30000 ovins qui ont été en contact avec les ovins importés du RU.

Le 5 mars, suite à des résultats positifs sur des prélèvements sanguins effectués sur des ovins en provenance du RU et en attendant une confirmation, des mesures de précaution sont prises dans 9 exploitations des départements du Cher, de la Mayenne, de l'Oise, de la Vienne et de la Seine-Saint Denis.

Le CVP réuni à Bruxelles le 6 mars prend des mesures pour lutter contre la fièvre aphteuse :

- interdiction dans toute l'UE des rassemblements et du transport de bétail, sauf vers les abattoirs
- désinfection des roues de tous les véhicules en provenance du RU.

En France, un premier foyer est découvert le mardi 13 mars sur une exploitation de 114 bovins, voisine d'une exploitation ayant importé des ovins britanniques en février, à La Baroche-Gondouin, dans le nord du département de la Mayenne. L'ensemble du troupeau est abattu puis incinéré.

De ce fait, les experts vétérinaires de l'UE réunis à Bruxelles annoncent de nouvelles décisions :

- * Interdiction de la sortie hors de Mayenne et de l'Orne des animaux des espèces sensibles et des produits animaux non traités, de manière à éliminer tout risque de

propagation du virus. Les dérogations initialement prévues pour la circulation des équidés et des animaux de cirque ne sont plus accordées dans les départements voisins ou exposés.

* Au niveau européen, la Commission interdit à la France d'exporter des bovins, ovins et porcs vivants jusqu'au 27 mars.

Au niveau international, les EU, le Canada, l'Australie, la Corée du Sud, l'Irlande et le Honduras ferment leurs frontières au bétail européen. Le Japon ne prend cette mesure que vis à vis des pays touchés par la maladie (GB, France et Irlande du Nord).

Le 23 mars, un deuxième foyer de fièvre aphteuse est détecté sur un veau d'une exploitation de Mitry-Mory en Seine&Marne. Cent bovins et deux cents ovins sont abattus et incinérés.

Les suspicions se multiplient (figure 24) et une psychose semble alors gagner la France.

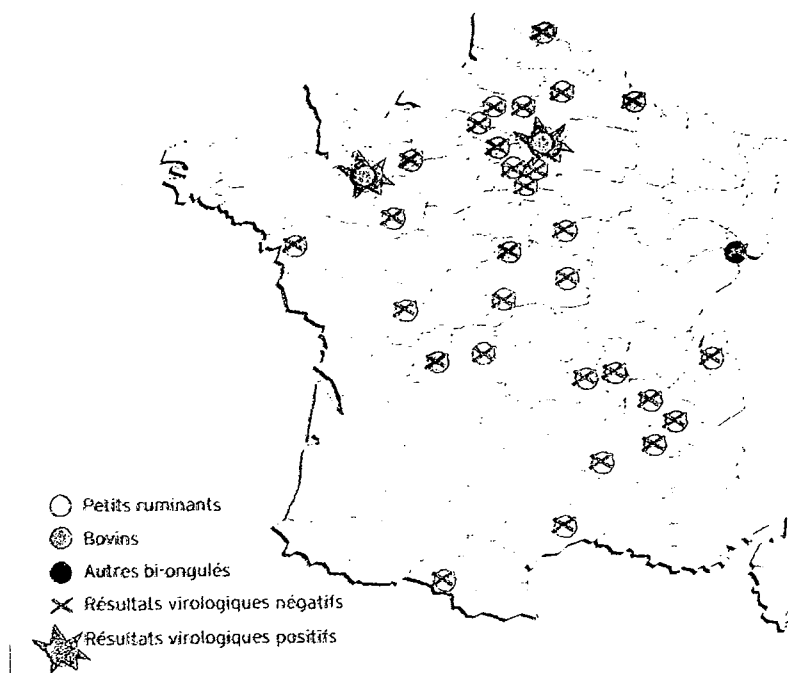


Figure 24. Localisation des suspicions de fièvre aphteuse le 25 mars [33].

Le CVP annonce le 27 mars le maintien jusqu'au 2 avril de l'interdiction d'exporter les animaux vivants et les produits non traités sur l'ensemble du territoire mais les conditions de circulation des équidés sont allégées dès le 30 mars. L'interdiction d'exporter des animaux vivants des espèces sensibles est maintenue jusqu'au 12 avril.

Le 3 avril, les mesures de restriction ne s'appliquent plus qu'aux départements du Val d'Oise, de la Seine-Saint Denis et de Seine&Marne, et le 13 avril, les mesures européennes d'embargo sur le bétail français sont levées.

Les 7 et 21 avril, les zones de protection autour du premier et deuxième foyer sont levées.

Les 23 avril et 6 mai, les zones de surveillance autour du premier et deuxième foyer sont levées.

Des restrictions sur les mouvements d'animaux restent en vigueur jusqu'au 18 mai, même si des assouplissements sont suggérés par le CVP. Il autorise la reprise de la transhumance et des rassemblements d'animaux pour le 17 avril mais dans certaines conditions et sous couvert d'une autorisation des SV.

Toutefois, les bovins et les porcins ne peuvent être redistribués que vers 6 exploitations de destination au maximum, et les bovins vers une seule. En revanche, l'allotement des broutards avant leur exportation vers l'Italie ou l'Espagne reste interdit. L'arrêté paru au Journal Officiel du 13 avril autorise également la reprise des activités sur les marchés à bestiaux, à condition que les animaux présentés soient directement orientés vers l'abattoir, le retour des invendus en élevage restant interdit.

Le 19 avril, le ministre de l'agriculture ramène le délai de « rétention » des ruminants dans une exploitation avant tout mouvement de trente à vingt jours.

Le 23 juin, la France retrouve son statut de pays indemne de fièvre aphteuse sans vaccination, 3 mois après l'élimination du dernier foyer. Plus de 7000 analyses sérologiques ont été réalisées sur des moutons, dans le cadre d'une enquête nationale, et confirment l'absence de circulation du virus dans le cheptel français. Le Ministère souligne que compte tenu de l'évolution de la situation sanitaire en France et de la confiance de la Commission et des partenaires européens dans le dispositif de surveillance mis en place, les mesures de protection imposées au niveau communautaire avaient pu être levées progressivement, sans attendre l'échéance des 3 mois.

La Commission « fièvre aphteuse » de l'OIE ne remet pourtant la France sur la liste des pays indemnes que le 19 septembre.

III) Situation dans les autres pays d'Europe

III-1) Irlande (Ir)

L'Irlande du Nord confirme son premier foyer le premier mars, dans le Comté d'Armagh. Un réservoir sauvage pourrait avoir véhiculé le virus. L'annonce de la contamination a été ressentie comme une catastrophe, l'industrie agroalimentaire irlandaise représentant 10% du produit intérieur brut.

Ce cas semble unique, ce qui pousse le comité à accorder à cette région un statut distinct de celui du RU mais l'Irlande va perdre ce privilège lorsqu'un deuxième foyer est confirmé le 14 avril à l'ouest, à Ardboe, dans le Comté de Tyrone. Le lendemain, un troisième est identifié au Nord-est du pays, dans le Comté d'Antrim, à Cushendall. Tous les porcs situés dans une zone de 3 kilomètres autour des foyers, ainsi que tous les moutons et les vaches détenus dans un périmètre de 1 kilomètre sont abattus puis incinérés. Un quatrième foyer est à nouveau confirmé le 22 avril à Ardboe, dans une ferme voisine de celle où le deuxième foyer avait été recensé. Le Nord-est, le Centre et le Sud-ouest sont donc touchés par l'épizootie. C'est seulement le 5 juin que le ministre de l'Agriculture Brid Rogers annonce la reprise des exportations de bétail et de produits alimentaires.

La République d'Irlande annonce quant à elle son premier foyer le 22 mars sur des moutons d'une ferme située à 3 kilomètres de la frontière avec l'Irlande du Nord. Aucun autre foyer n'apparaissant, le gouvernement irlandais assouplit les restrictions dès le 20 avril.

L'OIE réintégrera l'Irlande à la liste des pays indemnes de fièvre aphteuse ne pratiquant pas la vaccination le 18 septembre 2001.

III-2) Les Pays-Bas (PB)

Le premier foyer est mis en évidence le 21 mars dans une exploitation de bovins et d'ovins d'Olst, à l'est du pays. Le deuxième concerne des veaux et des chevres d'Oene, une ville voisine. Les veaux atteints seraient originaires de GB, puis ils auraient successivement été exportés vers l'Irlande et la France où ils ont transité par La Baroche-Gondouin (figure 25). Les veaux ont présenté les symptômes de la maladie plus de 15 jours après leur passage dans l'hexagone, soit une durée supérieure à la moyenne.

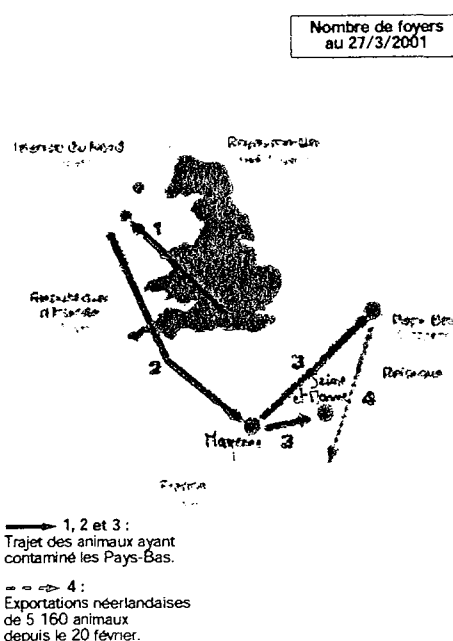


Figure 25. Flux intracommunautaire des animaux ayant véhiculé la maladie [33].

En rouge : les zones touchées par l'épizootie

Un troisième foyer est ensuite confirmé à Welsun non loin de là. Le 24 mars, un quatrième est identifié dans un élevage de 2000 veaux à Nijbroek, dans le Nord-ouest du pays. Le lendemain, un cinquième apparaît, à Oene. La proximité des cas laisse espérer que la maladie restera circonscrite mais, par précaution, les autorités néerlandaises décident d'abattre tous les cheptels situés à moins d'un kilomètre des exploitations contaminées.

Le 26 mars, les PB obtiennent l'autorisation du CVP d'utiliser l'arme vaccinale en raison de leurs difficultés à éliminer rapidement les animaux abattus. Celle-ci s'effectue en anneau dans un rayon de 1 à 2 kilomètres autour des foyers, elle doit être réalisée en 48 heures et les animaux vaccinés abattus dans les 2 mois qui suivent. Malgré cela, la fièvre aphteuse s'étend sur le territoire : 2 autres cas sont confirmés à Oene le 28 mars, puis le 29, un autre foyer, plus inquiétant car se situant au centre du pays, est enregistré à 20 kilomètres à l'ouest d'Apeldorn. D'autres foyers apparaissent ensuite à Oene et ses alentours. Devant la progression de l'épizootie dans ce pays, le CVP accueille favorablement la demande de la délégation néerlandaise de mettre en place une vaccination supplémentaire dite « préventive » qui n'impliquerait pas d'abattre rapidement les animaux vaccinés, contrairement au protocole adopté jusqu'alors. Les Néerlandais vaccinent le cheptel entier de toute la région d'Oene. Celui-ci ne pourra plus sortir de la zone de vaccination pendant au moins 1 an après l'apparition du dernier foyer dans la région. En outre, leur viande ne pourra être consommée qu'après maturation et le lait après pasteurisation.

Le 22 avril, les PB recensent 26 foyers : 23 dans l'Est, 1 au Centre et 2 dans le Nord.

Le CVP autorise le 10 mai l'exportation des sous-produits animaux et le 12 juin, le transport des bovins et porcins destinés à l'élevage et à l'abattage vers les autres états membres (hormis la zone d'Oene).

III-3) L'Allemagne

Dès le 30 mars, l'Allemagne envisageait, face à la progression de l'épizootie chez ses voisins, de procéder à des vaccinations ciblées sur les animaux se trouvant dans la zone frontalière, sous réserve que Bruxelles l'y autorise. Plusieurs suspicions apparaîtront mais les résultats d'analyse seront tous négatifs.

IV) Le bilan économique au niveau de l'UE

Le budget alloué par l'Union Européenne (UE) finance l'abattage, le transport des cadavres et leur destruction, ainsi que la désinfection des sites. Il prend également en charge le coût des inspections vétérinaires et les indemnités payées aux éleveurs. Mais à ce coût s'ajoutent des dommages économiques indirects :

- les retombées sur le secteur agricole et l'industrie agroalimentaire : la fièvre aphteuse provoque de lourdes pertes non pas tellement par un taux de mortalité qui est faible, mais plutôt par des arrêts de productions (lait, viande) et par ses complications qui font des animaux atteints des non-valeurs économiques. Cette infection provoque la fermeture des frontières et paralyse les circuits commerciaux : même lorsque l'exportation des viandes et des produits laitiers traités thermiquement est autorisée, le négoce est sérieusement perturbé par l'obligation de détenir des certificats sanitaires. Ces procédures pèsent sur le rythme des départs, à un moment où les services vétérinaires sont largement engorgés. En gros bovins et en broutards, la fermeture des frontières n'est qu'un facteur de plus venant s'ajouter à la crise de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).
- l'impact pour le secteur touristique : pendant la crise, l'économie touristique britannique enregistrait une perte moyenne de près de 200 millions de livres par semaine.

Le total des versements a atteint 400 millions d'euros dont 355 millions pour le RU. Les PB ont reçu 39 millions d'euros, la France 3.3 millions et l'Irlande 2.7 millions. Selon les règles européennes en vigueur, 60% des coûts de l'épidémie (valeur des animaux et abattage) ont été pris en charge par le budget de l'UE.

En Grande Bretagne, le Ministre des Finances a estimé à 4,32 milliards d'euros le coût de la crise. 3,9 millions de moutons, chèvres, porcs et bœufs ont été abattus sur un cheptel de 55 millions d'animaux. Le secteur ovin a le plus souffert : 3 mois après la détection du premier cas, 2,5 millions d'ovins avaient déjà été sacrifiés. A ce nombre s'ajoutent 1,4 millions d'animaux également abattus en raison de leur âge ou de

l'impossibilité de les vendre à cause des restrictions de mouvement de bétail imposées dans le pays. Des cas ont été détectés dans 2030 fermes, mais 5000 exploitations supplémentaires ont vu leurs animaux abattus par mesure de précaution.

En France, le coût est estimé à 75 millions d'euros. L'épizootie a donné lieu à l'abattage de près de 60000 animaux dans 117 exploitations et à la destruction ou au renvoi au RU de 10000 carcasses d'origine britannique. Sur 5404 prises de sang réalisées dans 189 exploitations, 28 se sont avérées positives dans 6 exploitations ayant détenu des ovins britanniques.

Les perspectives d'avenir

La mise en œuvre de la stratégie pour laquelle l'UE et les états membres ont opté dans la lutte contre la fièvre aphteuse, a donné lieu à des discussions à l'occasion de nombreuses réunions du Parlement européen mais aussi dans les médias. Les images de bûchers de carcasses, d'éleveurs traumatisés et impuissants devant l'abattage d'animaux sains, ont impressionné une opinion déjà fâchée avec les produits d'origine animale depuis l'extension de l'ESB. Désormais, les autorités doivent tenir compte de la sensibilité du consommateur dans leur lutte et la vaccination revient au centre des débats.

Des vaccins « nouvelle génération » devraient permettre de distinguer les animaux vaccinés de ceux infectés (indétectables cliniquement car en incubation ou porteurs sains). La production de ces vaccins ne repose pas sur une manipulation du génome (enlèvement ou modification d'une protéine structurale du virus) comme les vaccins contre l'IBR. Le virus aphteux mute en effet régulièrement et conduit à l'émergence régulière de nouvelles souches, qu'il n'est pas envisageable de toutes manipuler. Le procédé utilisé est une « simple » purification, dans laquelle des protéines non structurales mais communes à toutes les souches sont enlevées. Il s'agit donc de vaccins « marqués négativement » : contrairement à un animal infecté par une souche sauvage quel que soit son type, le sérum d'un animal vacciné ne contiendra pas d'anticorps anti-protéines non structurales. La détection de ces anticorps dès 10 jours après l'infection (figure 26) rendrait donc possible la discrimination entre l'infection et la vaccination.

Fig. 2.
Kinetics of
anti-3ABC
responses

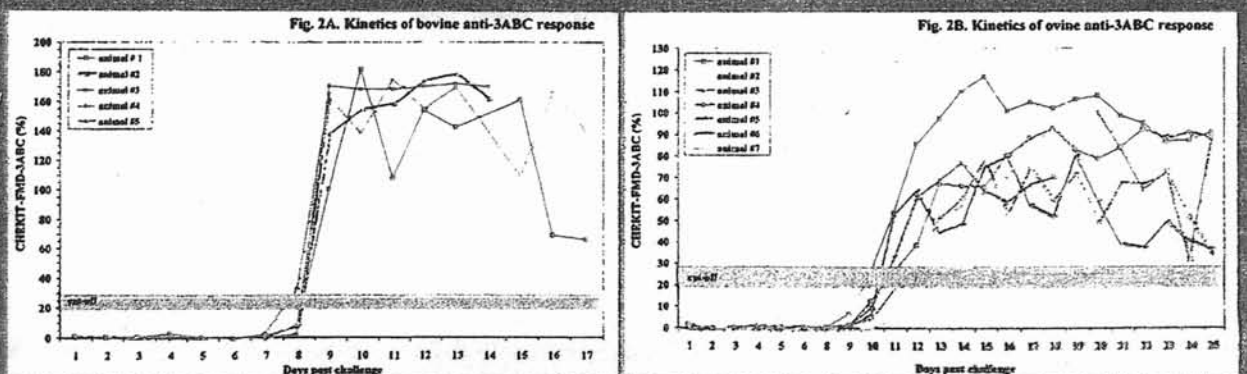


Figure 26. Cinétique de formation des anticorps anti-protéines non structurales chez l'animal infecté [2].

Les laboratoires seraient en outre désormais capables de produire des vaccins à spectre élargi efficaces vis à vis de souches exotiques, ce qui n'avait jamais été le cas pendant la période de vaccination systématique où seul un vaccin trivalent anti-OAC était utilisé.

Quatre kits Elisa permettent par ailleurs de distinguer les deux catégories d'animaux (vaccinés ou infectés), ainsi qu'une autre méthode, fondée sur l'immunoblot de transfert. Le problème est qu'aucune des cinq n'est encore validée, même si la dernière pourrait l'être prochainement. L'absence de disponibilité d'un test reconnu ne permet donc pour l'instant pas à la vaccination de s'imposer comme la méthode de lutte de demain. L'usage des vaccins « nouvelle génération » n'est en effet pas encore reconnu à l'échelon international mais grâce à ces progrès, le Conseil européen peut désormais envisager la possibilité de procéder de façon durable à des campagnes de vaccination. Celles-ci s'accompagneraient de contrôles sérologiques réguliers et préventifs des troupeaux, afin de s'assurer de l'absence de circulation de souche sauvage.

Avec ces progrès, ce sont les arguments avancés en vue d'obtenir l'arrêt de la vaccination en 1991 qui semblent s'effondrer. Si la vaccination retrouve sa place, elle ne pourra pourtant s'effectuer qu'au niveau européen et même international. Exportant 2,5 millions d'animaux par an pour 1.3 milliards d'euros et les exportations de lait et de viande étant estimées à 7.5 millions d'euros par an, la France ne pourrait pas se permettre d'agir seule au risque de se singulariser dans un marché très ouvert.

Conclusion

Les caractéristiques virales et épidémiologiques de la fièvre aphteuse rendent cette infection extrêmement contagieuse difficile à éradiquer. Le combat anti-aphteux s'est réellement organisé en France à partir de 1962 avec l'apparition de la vaccination systématique. Dès 1991, alors que le virus ne sévissait plus en France depuis 10 ans, la seule prophylaxie sanitaire fut ensuite préférée : une harmonisation des modalités de lutte a alors été nécessaire au niveau européen. Cette décision de stopper la vaccination systématique a permis une économie substantielle au monde agricole et fut un moteur puissant pour l'ouverture de l'Europe au commerce international. La maladie s'était alors presque fait oublier d'autant qu'elle ne sévissait plus en France et n'était quasiment plus enseignée aux vétérinaires.

Mais avec la multiplicité des échanges, notamment les importations en provenance des pays de l'est non indemnes au regard de la fièvre aphteuse, des élevages de plus en plus denses et tournés vers la productivité, aucun pays n'est à l'abri d'un retour de l'infection. L'épizootie survenue en 2001 a parfaitement rappelé que la fièvre aphteuse occupe à juste titre la première place sur la liste A des maladies transmissibles de l'OIE.

Cette menace constante nécessite un contrôle sanitaire strict des échanges. Un réseau national d'épidémiologie veille à éviter tout risque d'introduction du virus dans le pays. Dès lors qu'il y a suspicion puis déclaration d'infection, les mesures principales appliquées relèvent de la police sanitaire : mise en quarantaine des foyers infectés, abattage massif et destruction des troupeaux. Les plans d'intervention d'urgence sont sans cesse réactualisés afin que les moyens en personnels et en matériels soient mis en action sans délai en cas de besoin.

La vaccination classique a été abandonnée essentiellement parce qu'elle provoquait l'apparition d'anticorps qu'il n'était pas possible de différencier des anticorps synthétisés par les individus infectés. L'espoir réside actuellement dans les vaccins « nouvelle génération » qui devraient permettre cette distinction grâce à la mise en œuvre de tests sérologiques qui devraient prochainement être validés.



Bibliographie

- (1). BAUMAS, O.
Conséquences de l'arrêt de la vaccination anti-aphteuse en France - 84f.
Thèse docteur vétérinaire : Lyon : 1985 ; 24
- (2). BRUDERER U., VAN DER LINDEN M., LOZANO G., SCHELP C.
Differentiating infection from vaccination in foot-and-mouth disease
Bommeli diagnostics, 2001, 1-4
- (3). CROQUET, O.
Obtention, purification et caractérisation d'anticorps monoclonaux anti-virus
de la fièvre aphteuse - 132f.
Thèse docteur en pharmacie : Lyon : 1985 ; 218
- (4). GOUYET, L.
Le dispositif européen de lutte contre la fièvre aphteuse : présentation du
dispositif français 7 ans après l'arrêt de la vaccination - 234f.
Thèse docteur vétérinaire : Lyon : 1998 ; 93
- (5). HOWARD W.DUNNE
Les maladies du porc
Paris : Vigot, 1962. -687p.
- (6). HURAUX J.-M., NICOLAS J.-C., AGUT H.
Virologie
Paris : Flammarion, 1985. -381p.

- (7). JEAN C.
La fièvre aphteuse, Hier, Aujourd'hui, Demain...
Bull Acad Vet Fr, 2001, 85, n°2, p73-89

- (8). KIM Y.-J., REMOND M
Le virus de la fièvre aphteuse
Virologie, 2000, 4, 5, 393-404

- (9). MAURIN J.
Virologie médicale
Paris : Flammarion, 1985. -863p.

- (10). MEISSONNIER E., DEVISME P., JOIN-LAMBERT P.
Dictionnaire des Médicaments vétérinaires – 4^{ième} Edition
Maisons Alfort : Point Vétérinaire, 1984. -1040p.

- (11). MOLLEREAU H., NICOLAS J.-C. et AGUT H.
Vade-mecum du vétérinaire –7^e ed.
Paris : Vigot , 1931. 403p.

- (12). Préfecture des Vosges Services vétérinaires
Plan départemental d'intervention contre la fièvre aphteuse
Epinal, 2002

- (13). Rapports de synthèse sur les thèmes techniques présentés au comité
international ou aux commissions régionales
Dossier de l'OIE, 1996, 77-85

- (14). ROHRER H.
Traité des maladies à virus des animaux- Tome I
Paris : Vigot, 1969. - 803p.

- (15). SEIGNEURIN J.-M., MORAND P.
Virologie moléculaire médicale
Paris : Lavoisier, 1997. - 486p.

- (16). THIRY E.
Maladie virale des ruminants
Maisons-Alfort : Le Point Vétérinaire, 2000. - 244p.

- (17). WETZEL R. , RIECK W.
Les maladies du gibier
Paris : Maloine, 1966. -282p.

Documents en ligne

- (18) < http://europa.eu.int/comm/food/fs/ah_pcad/ah_pcad_11_fr.html

- (19) < <http://tonus.inra.fr/tours/theses/joubert/intro3.htm>

- (20) < http://www.cite.sciences.fr/actu/2001/03/fievre_aphteuse/html/index.html

- (21) < <http://www.europarl.eu.int/meetdocs/committees/fiap/20020408/464459fr.pdf>

- (22) < www.afssa.fr/ftp/actu/fievreaphteuse.pdf

- (23) < www.agriculture.gouv.fr/alim/sant/mala/fievre-apht/FA-somm.html

- (24) < www.agrointelligence.com

- (25) < www.inspection.gc.ca/francais/anima/heasan/fad/fmd/fmdtoctf.shtml

- (26) < www.lemonde.fr/article/0,5987,3214-2460-167364,00.html

- (27) < www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/fievreaphteuse.html

- (28) < www.oie.int/fr/maladies/fiches/F_A010.HTM
/normes/mcode/F_00028.htm

(29) < www.plm-magazine.com/fievreaphteuse.htm

(30) < www.seuchen.ch/0_navigation-f/0_index-notfall.html

(31) < <http://www.ulg.ac.be/fmv/fievre1.htm>



Disponible sur CD-ROM :

(32) Le Point Vétérinaire n°220, 32, 2001

Dossier documentaire La fièvre aphteuse

La semaine vétérinaire, 2001, n°1007-3 et 10 mars à n°1029-13 octobre

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Thierry HOLVECK

Sujet :

La fièvre aphteuse

Jury :

Président : Monsieur le Professeur SCHWARTZBROD

Juges : Monsieur GANTZER, Maître de Conférences

Monsieur BARADEL,
Docteur d'Etat Es-Sciences Pharmaceutiques

Vu,

Nancy, le 30 août 2002

Le Président du Jury, le Directeur de Thèse

L. SCHWARTZBROD

J.M. BARADEL

Two handwritten signatures in black ink. The first signature is for L. Schwartzbrod and the second is for J.M. Baradel.

n° 1433

Vu et approuvé,

Nancy, le 30 août 2002

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Chantal Finance'.
Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le

9 septembre 2002

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Claude Burel', is written over a circular stamp. The stamp contains the text 'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY I' around the perimeter and 'LE PRESIDENT' in the center.
Claude BUREL

N° d'identification PHManuy 02 n° 58

TITRE

La fièvre aphteuse

Thèse soutenue le 20 septembre 2002

Par Thierry HOLVECK

RESUME :

La fièvre aphteuse frappe les artiodactyles domestiques et sauvages. Les ruminants tels que les bovins, ovins, caprins et porcins sont particulièrement touchés. La maladie débute par une fièvre éruptive puis s'exprime sous forme de lésions vésiculeuses qui se développent préférentiellement au niveau de la bouche, des pieds et des trayons. Les grandes quantités de virus excrétés par les animaux infectés et la diversité des modes de transmission font de la fièvre aphteuse une maladie extrêmement contagieuse. Après 30 ans de vaccination de masse obligatoire, les pays européens ont adopté en 1991 une politique de lutte exclusivement sanitaire afin de s'affranchir des restrictions commerciales inhérentes à la vaccination, mais l'épizootie 2001 a parfaitement rappelé que l'hyperproductivité et la multiplicité des échanges rendent les élevages particulièrement vulnérables.

MOTS CLES :

Aphthovirus – artiodactyles – vésicules – pathogénie – diagnostic – épidémiologie – contagiosité – vaccination – prophylaxie sanitaire – épizootie 2001

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
BARADEL Jean-Marie	Directeur du Laboratoire Vétérinaire et Alimentaire Départemental	Expérimentale Bibliographique Thème

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
3 - Médicaments
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
5 - Pratique professionnelle