

La paratuberculose bovine : de la transmission à la prévention

Auteur : Barritault, Justine

Promoteur(s) : Cassart, Dominique

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2022-2023

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/17382>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

La paratuberculose bovine : de la transmission à la prévention.

Bovine paratuberculosis: from transmission to prevention.

Justine BARRITAULT

Travail de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2022/2023

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur.

La paratuberculose bovine : de la transmission à la prévention.

Bovine paratuberculosis: from transmission to prevention.

Justine BARRITAULT

Tuteur : Docteur Dominique CASSART

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2022/2023

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur.

La paratuberculose bovine : de la transmission à la prévention.

Objectif du travail :

Ce travail a pour but de guider les vétérinaires de terrain dans les recommandations à apporter aux éleveurs de bovins laitiers atteints de paratuberculose. Afin d'introduire au mieux les mesures de gestion nécessaires au contrôle de cette maladie, des données théoriques relatives aux voies de transmissions et aux méthodes de diagnostic du bacille seront apportées. Un ensemble de mesures sera alors proposé tout en tenant compte des contraintes rencontrées par la plupart des éleveurs.

Résumé :

La paratuberculose est une entérite chronique causée par *Mycobacterium avium ssp paratuberculosis* qui touche principalement les bovins de la filière laitière. La particularité de cette maladie est que les animaux s'infectent lors de leurs premiers mois de vie et ne développent des signes cliniques qu'une fois adultes. Les veaux s'infectent le plus souvent par voie orale, via des matières fécales, du lait ou du colostrum contaminés. Il existe d'autres moyens de transmission à ne surtout pas négliger notamment lors la mise en place d'un plan de lutte. Cette entérite se révèle être un véritable défi quand il s'agit de la diagnostiquer. Elle nécessite la réalisation d'une combinaison de tests de manière répétée, si nous voulons obtenir un résultat le plus fiable possible. Du fait de la grande résistance de la bactérie dans l'environnement, de multiples substrats peuvent être contaminés et de nombreuses mesures seront à prendre pour tenter de diminuer la prévalence dans un troupeau. Il est parfois difficile pour l'éleveur de rester motivé lors de la mise en place d'un plan de lutte. Cependant, des stratégies existent pour réduire cette prévalence, en mettant en place des campagnes de testage et d'abattage avec, en parallèle, des mesures zootechniques visant à réduire le contact des veaux avec la bactérie. De nouvelles stratégies prometteuses pourraient être une véritable aide à ajouter aux techniques déjà utilisées actuellement comme l'étude de gènes de résistance, la vaccination ou l'élaboration de tests diagnostiques plus précoces.

Bovine paratuberculosis: from transmission to prevention

Aim of the work :

This graduation work aims to guide field veterinarians in their recommendations towards dairy cattle breeders suffering from paratuberculosis. In order to best introduce the management measures necessary to control this disease, theoretical data relating to the transmission routes and the methods of diagnosis of the bacillus will be provided. A set of measures will then be developed while taking into account all the constraints encountered by most breeders.

Summary:

Paratuberculosis is a chronic enteritis caused by *Mycobacterium avium ssp paratuberculosis*, which mainly affects dairy farms. The particularity of this disease is that animals become infected during their first months of life and do not develop clinical signs before adulthood. Calves are most often infected due to oral transmission or through feces, milk or contaminated colostrum. There are other means of transmission that should not be left out, especially when setting up a control plan. This enteritis proves to be a tremendous challenge when it comes to diagnosing it because it requires carrying out a combination of tests, executed repeatedly, if you want to have the most reliable result possible. Due to the high resistance of the bacteria in the environment, the multiple substrates that can be contaminated and the many measures to be taken in order to reduce the prevalence in a herd, it is sometimes difficult for the breeder to remain motivated during the implementation of a control plan. However, there are strategies to reduce this prevalence by setting up testing and slaughter campaigns in parallel with zootechnics aimed to reduce contact of calves with the bacteria. New promising strategies such as the study of resistance genes, vaccination or the development of earlier diagnostic tests could be an additional help to the techniques currently used.

Remerciements :

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à ma tutrice de Travail de Fin d'Etude, Madame Dominique CASSART, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier les professeurs de la faculté vétérinaire de Liège, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de ce travail.

Je tiens à remercier spécialement Mikael PLUMAT, mon compagnon, pour son aide à la traduction de mon résumé et pour ses relectures attentives et qui m'a apporté son soutien moral et intellectuel au fil des semaines.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes parents et ma belle-mère, pour avoir relu et corrigé mon mémoire. Leurs conseils de rédaction ont été très précieux.

Table des matières :

1. Introduction.....	7
2. Transmission de <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> dans l'espèce bovine	11
2.1. Sensibilité individuelle et facteurs de risques.....	11
2.2. Voies de transmission en espèce bovine.....	12
2.2.1. Voie orale :.....	13
2.2.2. Voies respiratoires.....	16
2.2.3. Forme congénitale et voie vénérienne.....	18
2.2.4. Faune sauvage et inter-espèces	21
3. Prévention et plan de lutte :	24
3.1. Moyens diagnostiques au sein d'un troupeau :	24
3.1.1. Méthode analytique de diagnostic direct :	25
3.1.2. Méthode analytique de diagnostic indirect :	28
3.1.3. Stratégies diagnostiques et tests utilisés en routine.....	30
3.2. Management d'un cheptel infecté par la paratuberculose	33
3.2.1. Gestion des bovins infectés.....	33
3.2.2. Gestion des risques de transmission en élevage non allaitant	38
3.2.3. Gestion des risques de contamination ou recontamination venant de l'extérieur.	42
3.2.4. Efficacité et pertinence de la vaccination.	44
4. Perspectives et conclusion :	48

1. Introduction

La paratuberculose ou maladie de Johne est une affection lente, chronique et progressive du tube digestif qui touche principalement les bovins, ovins et certaines espèces de la faune sauvage (cervidés et camélidés). Celle-ci est davantage répandue chez l'espèce bovine et de façon moins importante chez les moutons et les chèvres (Jones et al., 2020). Elle est reconnue pour avoir un impact aussi bien sur le bien-être du troupeau qu'au niveau économique (Clarke, 1997).

Historiquement, la paratuberculose a été décrite en 1895 par Johne et Fronthingham sous l'appellation « cas particulier de tuberculose » (Clarke, 1997). En 1906, Bang baptise alors cette pathologie « maladie de Johne » ou « pseudotuberculose ». Quelque temps après, l'appellation « paratuberculose » finit par être donnée (Clarke, 1997). Le micro-organisme responsable de cette entérite infectieuse chronique est *Mycobacterium avium ssp paratuberculosis* (MAP). Cette bactérie a la particularité d'être résistante dans l'environnement et peut y survivre pendant de très longues périodes (Jones et al., 2020). Il s'agit d'un bacille gram positif acido-résistant, long à cultiver en milieu de culture et nécessitant un apport exogène de fer. Ce bacille a la capacité de résister à la dessiccation, aux milieux acides et à certains désinfectants. Elle survit également pendant quelques mois dans les milieux aquatiques, les sols ou encore les matières fécales (Clarke, 1997).

MAP est une bactérie intracellulaire qui, grâce à sa capacité à empêcher la maturation et l'acidification des vacuoles phagocytaires, survit à l'intérieur des macrophages (Jones et al., 2020). Elle provoque alors le développement d'une entérite granulomateuse de la lamina propria de certains segments de l'intestin grêle tel que l'iléon, de la valve iléo-caecale, du caecum, et du colon proximal (Gelberg, 2017 ;Uzal et al, 2015). Cette accumulation de macrophages dans la muqueuse conduit à un épaississement de celle-ci, ainsi qu'à une atrophie des villosités intestinales. Ces lésions conduisent à l'apparition de diarrhée de malabsorption et sécrétoire du fait de l'épaississement de la muqueuse et de la réaction inflammatoire mise en place (Uzal et al, 2015).

Le tableau clinique caractéristique d'un bovin atteint de paratuberculose (PTB) se définit par une perte de poids chronique progressive et une diarrhée liquide intermittente en jet comme

illustré par la Figure 1. L'apparition de signes cliniques peut être déclenchée par certains événements stressants pour l'animal comme la parturition ou la lactation. La perte de poids progressive s'explique par le phénomène de malabsorption avec pertes protéiques dues à l'accumulation de cellules inflammatoires dans la muqueuse intestinale. La diarrhée est quant à elle caractérisée par des fèces homogènes, non-hémorragiques et non-mucoïdes (Clarke, 1997).

Les ruminants atteints présentent des lésions d'entérite chronique mais également des affections du système lymphatique (tel qu'une lymphangite intestinale chronique et une lymphadénomégalie mésentérique). Concernant la localisation des lésions d'entérite, celles-ci se concentrent au niveau de l'iléon distal et peuvent se retrouver également dans de plus rares cas sur une portion du gros intestin. La muqueuse du segment atteint est épaissie et la sous-muqueuse présente des vaisseaux lymphatiques dilatés. En dehors du système digestif, l'animal peut également être atteint d'une fonte musculaire et grasseuse généralisée. De manière beaucoup plus exceptionnelle, certains animaux peuvent avoir une alopecie mais également des lésions cardiaques telles que des calcifications de l'aorte et de l'endocarde (Clarke, 1997). Autant de lésions et de signes cliniques qui entravent le bien-être de l'animal.

Figure 1 : Profil type d'une vache laitière atteinte d'une Paratuberculose clinique



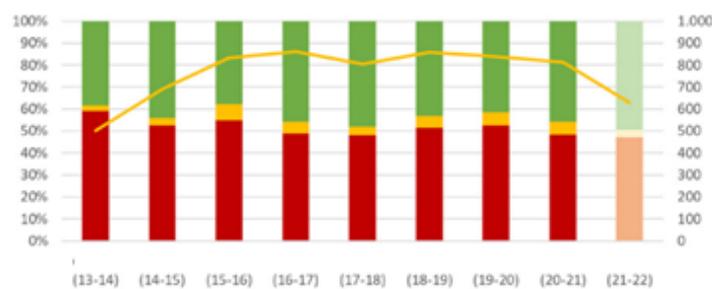
Vache laitière de 4 ans : diarrhée en jet intermittente, amaigrissement marqué, appétit conservé, diminution de sa production laitière

En ce qui concerne les données épidémiologiques de la PTB bovine en Europe, nous ne retrouvons que très peu d'études nous permettant d'avoir des données sur la prévalence de MAP à l'échelle d'un troupeau ou individuelle. Cependant, une estimation approximative de la prévalence de la PTB bovine met en évidence que 20% des troupeaux européens sont

atteints. Pour ce qui est de la prévalence au sein même d'un troupeau, il semblerait qu'elle soit supérieure à 50% s'il est positif à la PTB (Nielsen and Toft, 2009).

Ces données épidémiologiques sont particulièrement utiles pour la mise en place de plans de contrôle et de surveillance. En effet, depuis déjà 15 ans la Belgique a mis au point un plan de contrôle de la PTB. Celui-ci concerne seulement les troupeaux bovins laitiers et permet, via un test Elisa complété par un test PCR sur matières fécales, d'augmenter l'efficacité de la détection des animaux atteints. Nationalement, entre 2013 et 2022, la proportion de troupeaux infectés, parmi ceux qui sont inscrits au plan de lutte varie entre 50 et 55% (ARSIA, 2021) (Figure 2). Ces données sont cependant à objectiver car elles proviennent de troupeaux à problèmes, ce qui signifie que ces chiffres sont probablement surestimés.

Figure 2 : Diagramme reprenant la proportion d'exploitations positives et négatives à la Paratuberculose ayant participé à la campagne de lutte de l'ARSIA (ARSIA, 2021)



Campagne annuelle de test à la Paratuberculose :

Rouge : pourcentage d'exploitations testées positives, Vert : pourcentage d'exploitations testées négatives, Jaune : pourcentage d'exploitation dont le test est ininterprétable, courbe orange : nombre de bilans réalisés par campagne.

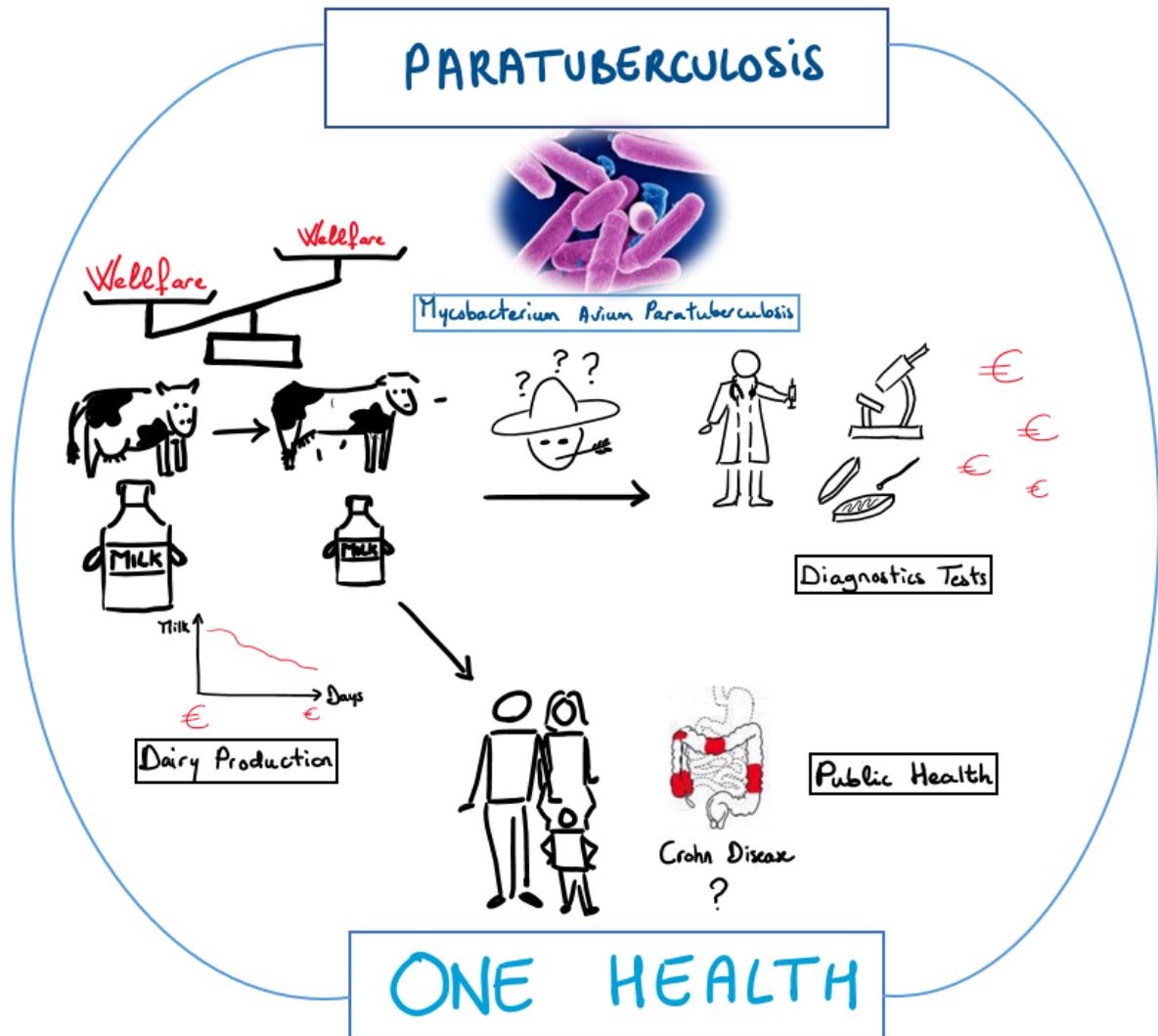
Cette entérite chronique représente un enjeu économique pour l'éleveur laitier. En effet, elle est associée à des frais supplémentaires qui impliquent le coût des tests diagnostiques (Elisa et/ou PCR) et la réforme précoce des bêtes atteintes dans le troupeau. En association à cela, les troupeaux séropositifs montrent une diminution de leur production laitière quotidienne de l'ordre de 4 à 16% (Jones et al., 2020). Cette diminution s'avère être absente dans les troupeaux dont la séropositivité est plus faible, même si cela entraîne tout de même des coûts associés (tests/réformes) (Wiszniewska-Łaszczyn et al., 2020). D'après l'ARSIA, la production laitière serait diminuée de 10 à 25% chez des bovins asymptomatiques, tandis que les pertes économiques seraient estimées à 2000 euros par an et par animal clinique. Pour un élevage

qui compte au moins un animal malade, on estime les pertes à environ 100 euros par animal infecté par an (ARSIA, 2018).

Un enjeu supplémentaire s'ajoute, celui de la santé publique autour du principe « One Health » (Dow and Alvarez, 2022). En effet, MAP est aujourd'hui suspecté d'être responsable de la maladie de Crohn en médecine humaine bien que cela soit encore sujet à controverse (Kuenstner and Kuenstner, 2021 ; Dow and Alvarez, 2022 ; Waddell et al., 2008). Cette bactérie est également associée à d'autres maladies humaines telles que des maladies inflammatoires et auto-immunes comme le diabète de type 1, la sclérose en plaque et la polyarthrite rhumatoïde. Il faut cependant rester prudent car l'association entre MAP et ces affections est encore mal comprise. Malgré ce constat, MAP n'est à ce jour pas reconnu comme un agent zoonotique. Les principales voies de transmission s'avèrent être le lait et les produits laitiers. Les produits fabriqués à partir de lait pasteurisé réduisent le risque de transmission mais ne l'élimine pas car la pasteurisation ne fait qu'abaisser la charge bactérienne. La viande peut également être une source de contamination (Dow and Alvarez, 2022). Aujourd'hui les normes en matière de sécurité alimentaire n'ont pas évolué (Kuenstner and Kuenstner, 2021). Il a été cependant évoqué que l'application du principe de précaution serait pour l'instant une alternative intéressante pour limiter les risques en matière de santé publique (Waddell et al., 2008). En effet, l'application de programmes de contrôle de la PTB en exploitation et des modifications des normes de pasteurisation du lait seraient des actions à envisager pour réduire l'exposition à MAP (Kuenstner and Kuenstner, 2021).

Face à ces multiples enjeux, qu'ils soient économiques, de santé publique ou de bien-être animal (Figure 3), il est aujourd'hui important de prévenir la dissémination et de maîtriser les voies de transmission de MAP chez les bovins. De ce fait, nous étudierons dans une première partie toutes les voies de transmission de la PTB chez le bovin afin de mettre en lumière les points critiques à maîtriser. Puis nous évoquerons les moyens de prévention qui peuvent être mis en place pour limiter la transmission de MAP. Enfin, nous développerons quelques perspectives concernant la gestion de la PTB dans les troupeaux de bovins laitiers.

Figure 3 : Une vision multimodale de la Paratuberculose bovine



2. Transmission de *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* dans l'espèce bovine

2.1. Sensibilité individuelle et facteurs de risques.

Certains animaux sont plus susceptibles que d'autres à l'infection de MAP. En effet, ce sont les animaux dont l'âge est inférieur à 30 jours qui sont les plus enclins (Clarke, 1997), la proportion de veaux contaminés avant l'âge de 6 mois serait d'environ 75% (Windsor and Whittington, 2010). A partir de 4 mois, les animaux commencent à développer une résistance

à l'infection (Sweeney, 2011). Malgré cela, on observe un risque de contamination diminué de moitié chez des veaux âgés de 6 à 12 mois, et qui finalement serait de l'ordre de 20% chez des animaux de plus de 12 mois (Windsor and Whittington, 2010). Il n'est pas exclu que des animaux adultes soient infectés lorsque la charge infectieuse est particulièrement importante (Windsor and Whittington, 2010 ; Sweeney, 2011). A partir de 12 mois, la sensibilité semblerait être similaire à celle d'un bovin adulte. L'explication viendrait du fait que l'intestin des veaux serait bien plus perméable pendant ses premières 24h de vie, permettant alors le passage par pinocytose des immunoglobulines du colostrum maternel mais également de MAP. Une autre hypothèse serait que l'immunité innée du nouveau-né ne soit pas suffisamment mature pour assurer sa protection (Sweeney, 2011).

Une particularité de la PTB est que les signes cliniques ne se développent que chez les adultes âgés de 2 à 5 ans (Clarke, 1997 ; Gelberg, 2017), elle ne se déclare que rarement avant l'âge de 2 ans (Gelberg, 2017). Il est malgré tout possible, dans le cas où l'animal est lourdement infecté, d'avoir une apparition de la maladie chez un bovin de 12 mois (Clarke, 1997).

D'autres critères de sensibilité sont à prendre en considération en plus que l'âge, comme les systèmes d'élevage intensif, les défauts alimentaires, des stress importants tels qu'un transport, une mise bas mais aussi une éventuelle immunodépression liée par exemple à d'autres infections comme le BVD. En ce qui concerne les filières bovines, on remarque tout de même que la prévalence en troupeau laitier est plus élevée qu'en troupeau viandeux. Certaines races sont plus sensibles que d'autres comme la Channel Island, la Shorthorn (Clarke, 1997), la Guernesey et la Jersey (Sweeney, 2011). On retrouve également de manière anecdotique la Limousine. Aujourd'hui il est cependant encore nécessaire d'investiguer l'influence du facteur génétique et environnemental pour mieux comprendre leur contribution.

2.2. Voies de transmission en espèce bovine.

La contamination des animaux sensibles se fait par différentes voies. Elles seront ici décrites tout en précisant leur importance. La connaissance de ces voies permettra de mieux les

appréhender et de mieux les contrôler. Nous aborderons ces voies par ordre d'importance, puis nous évoquerons la possibilité d'une transmission inter-espèces (Figure 4).

2.2.1. Voie orale :

Matières fécales :

Parmi les voies de contamination, la transmission féco-orale semblerait être la plus importante (Uzal et al, 2015 ; Pithua et al., 2009), elle est dès lors considérée comme la source d'infection primaire quelle que soit l'espèce infectée (Lombard, 2011). En effet, la principale source d'infection de MAP se fait via les matières fécales produites par les animaux adultes qui sont les excréteurs majeurs (Jones et al., 2020). En effet, les animaux dont les signes cliniques sont visibles sont de forts excréteurs, jusque $5 \cdot 10^{12}$ bactéries par jour (Clarke, 1997), ce qui fait d'eux des sources importantes de MAP dans un troupeau. Ces individus augmentent la dissémination de MAP dans l'environnement et accentuent par la même occasion les risques de transmission (Lombard, 2011). Certains animaux peuvent être également subcliniques et excréter l'agent causal dans leurs fèces à hauteur de 10^3 à 10^6 MAP/g de fèces (Münster et al., 2013).

Il est aussi important de noter que les animaux atteints de PTB peuvent commencer l'excrétion de MAP dans leurs fèces 18 mois avant l'apparition de signes cliniques de la maladie, qui eux apparaissent généralement entre 2 et 5 ans. Les mécanismes concernant la progression et la latence de cette maladie sont encore mal compris aujourd'hui. Cependant, nous savons qu'une baisse de l'immunité à médiation cellulaire fait basculer un animal vers la forme clinique et excrétrice (Clarke, 1997). De ce fait, toute surface, tout matériel et tout substrat, contaminés par les fèces, sont sources de contamination telles que les mamelles de la vache, les loges de maternité, l'alimentation ainsi que tout le matériel avec lequel le veau peut être en contact (Jones et al., 2020 ; Windsor and Whittington, 2010). La bactérie MAP a aussi la caractéristique d'être particulièrement résistante dans l'environnement extérieur, c'est pour cela que nous pouvons également retrouver l'agent de la PTB dans l'eau ou les pâtures contaminées pendant une période de plus d'un an. Le fumier fait donc partie des sources de contamination principale. Puisque ce sont les veaux nouveaux nés les plus sensibles à

l'infection, c'est donc l'environnement dans lequel ceux-ci sont nés et les trayons/mamelles souillés de matières fécales qui constituent les principaux facteurs de risque de contamination néonatale (Lombard, 2011).

Expérimentalement, il a été démontré qu'un inoculum bactérien de 10^8 à 5.10^{10} distribué par voie orale serait suffisant pour induire cette entérite chronique dans l'espèce bovine (Clarke, 1997). La voie d'entrée la plus décrite serait l'épithélium intestinal et plus particulièrement les plaques de Peyer de l'iléon (Jones et al., 2020 ; Uzal et al, 2015). La fixation et l'absorption de MAP aux cellules entériques se font via des intégrines et la fibronectine présentes sur des cellules bien particulières, les cellules M. Celles-ci assurent le transfert du micro-organisme aux macrophages qui se situent dans la sous-muqueuse intestinale (Jones et al., 2020 ; Clarke, 1997). Les macrophages sont les cellules hôtes préférentielles de MAP, la bactérie y sera phagocytée mais, via sa capacité à inhiber la fusion phagosome-lysosome, elle assure sa survie et la persistance dans l'hôte (Jones et al., 2020 ; Sweeney, 2011). Ce mécanisme de résistance à la dégradation intracellulaire permet à MAP de continuer à proliférer et se disséminer dans l'organisme atteint (Clarke, 1997). Il semblerait que les amygdales soient également une porte d'entrée pour MAP qui, par la suite, se disséminerait par voie hématogène ou lymphatique (Jones et al., 2020 ; Clarke, 1997) afin de se propager aux ganglions lymphatiques mésentériques et au niveau de la paroi de l'iléon (Sweeney, 2011). Ces deux voies d'entrée sont à considérer pour toute infection par voie orale.

Avant que l'infection se fasse, MAP doit résister aux défenses de l'hôte. L'agent de la PTB doit donc survivre aux défenses non spécifiques du tube digestif telles que les composants biliaires, les acides et enzymes digestifs, le mucus, le péristaltisme et la flore commensale. Le micro-organisme doit également faire face aux réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale (Clarke, 1997). Les animaux qui ne parviennent pas à surmonter et à détruire l'agent infectieux se retrouvent dans une phase subclinique de la PTB pendant une longue période jusqu'à ce que les facteurs encore mal compris déclenchent l'apparition de la phase clinique. Ces facteurs englobent l'âge de la première exposition à MAP, les potentielles réexpositions, les conditions environnementales, le stade de production de l'animal, l'alimentation et la génétique (Uzal et al, 2015).

Colostrum et lait :

Les vaches infectées par la PTB n'excrètent pas seulement par leurs fèces mais également par leur lait et colostrum (Clarke, 1997 ; Pithua et al., 2009 ; Sweeney, 2011). Ces substrats peuvent effectivement mener à la contamination des animaux sensibles et à la propagation de la PTB. Il existerait une voie de dissémination possible de MAP dans la mamelle et les nœuds lymphatiques supra-mammaires qui, via la migration des macrophages intestinaux contenant MAP par voie hématogène ou lymphatique, permettrait à la bactérie d'être excrétée dans le lait ou le colostrum (Stabel et al., 2014 ; R W Sweeney et al., 1992).

En ce qui concerne la quantité de MAP excrétée, il semblerait qu'elle soit positivement corrélée avec le stade de la maladie (Stabel et al., 2014). En effet, des études ont montré que la culture bactérienne sur échantillons de lait et ganglions supra-mammaires était quantitativement plus importante chez des animaux qui excrétaient une quantité importante de MAP dans leurs matières fécales que chez ceux qui n'excrétaient que peu de bactéries (Stabel et al., 2014 ; R W Sweeney et al., 1992). La quantité excrétée serait aussi dépendante du stade de lactation. En effet, la quantité de MAP retrouvée dans le lait et le colostrum serait plus importante en début de lactation. Cette observation pourrait être expliquée par le fait que MAP se concentre plus facilement dans la fraction de crème du lait et que la quantité de matière grasse du lait est également plus importante en début de lactation. Une autre explication de ce phénomène quantitatif serait un afflux important de macrophages contaminés dans la glande mammaire qui passe de 8% à 29% entre le début du tarissement et le jour du vêlage (Stabel et al., 2014).

L'excrétion de MAP par la glande mammaire ne concerne pas seulement les animaux atteints cliniquement, elle est également présente chez les bovins asymptomatiques même si toutefois, comme pour l'excrétion fécale, elle se fait de manière intermittente et de façon moins importante qu'un animal clinique. En effet, une étude rapporte que 49,2% des échantillons de lait/colostrum prélevés chez des vaches cliniques seraient positifs par PCR contre 12,6% chez des animaux asymptomatiques. La culture bactérienne relève que 18,4% des vaches cliniquement atteintes sont positives, et seulement 4,1% des asymptomatiques. Cette différence peut s'expliquer par la capacité de la PCR à détecter des MAP aussi bien viables que non viables, ainsi qu'un seuil de détection inférieur à celui de la culture bactérienne (Stabel et al., 2014). Dans une autre étude, il a été rapporté que la prévalence

des vaches asymptomatiques qui excrètent dans le lait serait de 11,6% (R W Sweeney et al., 1992).

Les vaches subcliniques et cliniques peuvent également excréter la bactérie dans leur colostrum. Il semblerait même que les vaches subcliniques excrètent trois fois plus dans le colostrum que dans le lait (Lombard, 2011). Le colostrum contenant MAP est une source de contamination pour le veau, même si par la suite, il est nourri avec du lait de substitution (R W Sweeney et al., 1992). En effet, une étude américaine a montré que le fait de nourrir des veaux nouveaux nés avec du colostrum de remplacement réduirait de 44% le risque de transmission de MAP en comparaison à une alimentation avec du colostrum maternel contaminé (Pithua et al., 2009). Cette étude nous montre bien le potentiel risque de transmission de la PTB sur des veaux nourris avec du colostrum contaminé.

Dans un troupeau, la proportion de bovins asymptomatiques est plus importante que la proportion d'animaux cliniques. De plus, ceux-ci sont donc aussi susceptibles de transmettre MAP par leur lait même si le risque est moins que pour une vache symptomatique. Le risque d'infection des veaux est d'autant plus grand que la quantité de lait ingéré par ceux-ci est importante. De ce fait, il est malgré tout fondamental de ne pas laisser les veaux consommer le lait ou le colostrum de vache, même si celles-ci sont asymptomatiques (R W Sweeney et al., 1992).

2.2.2. Voies respiratoires

Les voies respiratoires pourraient être considérées comme un moyen de transmission car MAP a pu être identifié dans des échantillons de poussières issues de fermes laitières (Eisenberg et al., 2012). Aujourd'hui, cette possibilité n'est pas encore prise en compte dans les programmes de lutte contre la PTB, cependant il semblerait que la transmission par aérosol soit possible (Eisenberg et al., 2012). La présence de MAP dans une étable pourrait provoquer une infection des animaux sensibles, soit par voie orale via comportement normal de léchage du veau de son environnement, soit par inhalation de ces poussières.

Une récente étude (Eisenberg et al., 2010) a confirmé l'hypothèse selon laquelle MAP peut être administré par voie nasale ou trans-trachéale et donc induire une PTB chez le veau. Ces deux voies ont provoqué une infection intestinale et des ganglions lymphatiques intestinaux,

à l'instar d'une infection par voie orale. Dans cette étude expérimentale, les scientifiques ont cherché à reproduire les mêmes doses que celles que pourraient rencontrer les veaux s'ils étaient dans une exploitation laitière, à savoir en moyenne 10^5 UFC de MAP viable contenu dans les poussières (Eisenberg et al., 2010). D'après les données scientifiques concernant la concentration de MAP dans les poussières d'une étable, le volume courant moyen d'un veau, à savoir 8ml/kg de poids vif, il a été estimé qu'un veau pourrait inhaler 700 mg de poussière pendant ses 3 premiers mois (excluant le comportement de léchage). Une dose de 8×10^5 UFC de MAP a été choisie comme première inoculation, puis a été répétée pendant 3 jours de suite, sur une période de 3 semaines consécutives à une dose de 1×10^7 UFC. L'infection par MAP a été confirmée par une culture tissulaire faite à partir de tissus intestinaux 12 semaines après l'inoculation (S. W. F. Eisenberg et al., 2011).

Une fois que la poussière transportant MAP se trouve dans la cavité nasale puis dans la trachée, la bactérie est acheminée jusqu'aux alvéoles pulmonaires et sera captée par les macrophages présents sur le site. Le complexe macrophage-bactérie sera évacué par l'escalator mucociliaire, passant par les amygdales avant d'être dégluti par l'animal. Il est cependant possible que MAP traverse l'épithélium respiratoire via l'internalisation de la bactérie au niveau des cellules M présentes dans le tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT). Ceci n'est encore qu'une hypothèse puisque cette voie d'entrée via le BALT n'a été démontrée que chez la souris, mais pourrait très bien être une possibilité chez le veau. La différence avec la souris est que le poumon d'un veau ne développe des BALT qu'à partir de 4 mois de vie (S. W. F. Eisenberg et al., 2011). Le phénomène complet de la pathogénie de cette voie reste encore mal compris.

Les résultats de cette étude ont montré qu'après inoculation par voie nasale ou trachéale, les veaux ont bien été infectés par MAP puisque les cultures tissulaires ont montré la preuve d'une PTB. Toutefois, une incertitude demeure concernant la voie d'absorption. Nous ne savons pas encore avec certitude si l'inoculation est directement faite par le nez et ensuite par les tissus pulmonaires ou par ingestion via les clairances de l'escalator muco-ciliaire. Malgré cela, nous avons ici la preuve qui nous permet d'affirmer que les poussières ambiantes contaminées par MAP au sein d'une ferme peuvent être une source de transmission. Il a été confirmé dans plusieurs études que MAP est bien présente dans les poussières de fermes contaminées et à des concentrations suffisantes pour induire une infection de la PTB, ce qui

signifie que ce mode de transmission devra aussi être surveillé dans un programme de lutte (Eisenberg et al., 2012 ; Eisenberg et al., 2010).

2.2.3. Forme congénitale et voie vénérienne

Transplacentaire/ In utéro

Il existe dans la maladie de Johne une propagation dans des organes comme le foie, la rate mais également en dehors du système digestif comme dans la glande mammaire, certains organes reproducteurs femelles mais aussi mâles tels que les testicules, la vésicule séminale (Clarke, 1997 ; Whittington and Windsor, 2009). En effet, l'agent causal de la PTB a été détecté dans le liquide folliculaire et l'appareil reproducteur de la vache infectée par MAP (Pribylova et al., 2013). La propagation aux organes parenchymateux se fait alors très probablement par voie hématogène ou lymphatique. De ce fait, il semblerait que la PTB ait une composante systémique, ce qui expliquerait alors le potentiel risque d'infection du veau à naître chez une vache atteinte. Aujourd'hui les mécanismes exacts d'infection foétale demeurent inconnus même si l'hypothèse la plus probable serait une dissémination hématogène de MAP dans l'utérus gravide, dans les caroncules et dans l'allanto-chorion foetal. Une question subsiste quant au moyen de transport de MAP, à savoir s'il circule dans les macrophages ou de manière « libre » (Whittington and Windsor, 2009).

MAP a été mis en évidence à partir de liquide de rinçage du tractus reproducteur de vaches, ce qui a donné des résultats positifs dans 75% des cas pour un lavement vaginal et 56,3% pour un lavement utérin chez des animaux aussi bien cliniques que subcliniques (Pribylova et al., 2013). Cette différence pourrait s'expliquer par la contamination du milieu vaginal via des fèces contenant MAP. La présence du micro-organisme dans ces organes expliquerait la possibilité d'une transmission transplacentaire chez une vache aussi bien clinique que subclinique, même s'il semblerait que cette voie soit bien plus développée chez des animaux dont le stade d'infection est plus avancé (Uzal et al, 2015 ; R. W. Sweeney et al., 1992).

Des infections expérimentales ont été effectuées via inoculation de MAP directement dans l'utérus après saillie ou IA. Les résultats mettent en évidence la présence de MAP dans le corps

et les cornes utérines, ce qui suggère la capacité de MAP à survivre et à se développer dans le milieu utérin. MAP a par la suite été isolé dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques et mésentériques ainsi que dans l'intestin du fœtus (Whittington and Windsor, 2009). On retrouve également la bactérie au niveau iléo-caecal comme chez l'adulte infecté (Seitz et al., 1989). L'infection du fœtus peut donc être mise en évidence à n'importe quel stade de la gestation et concerne de nombreux organes fœtaux ainsi que les membranes fœtales, le placenta et les cotylédons (Whittington and Windsor, 2009). L'âge du fœtus n'influence pas la localisation de MAP dans l'organisme de celui-ci. Il semblerait que plus la gestation avance, plus le taux d'organes positifs à la culture serait important. Cependant, de plus amples études seraient nécessaires pour confirmer cette constatation (Seitz et al., 1989).

Une méta-analyse sur la prévalence de l'infection in-utéro chez les bovins révèle que 9% des fœtus infectés étaient issus de vaches atteintes sub-cliniquement de PTB. Pour ce qui est des vaches cliniques, le pourcentage de fœtus infectés s'élève à 39%, suggérant alors un risque significativement plus élevé de transmission in-utéro chez des animaux dont le stade infectieux est plus important (Whittington and Windsor, 2009). Une autre étude portant sur l'infection fœtale chez des vaches sans signes cliniques révèle une prévalence d'infection fœtale de 8,6% et de 37% chez les vaches cliniques (R. W. Sweeney et al., 1992). L'infection par MAP d'une vache gestante peut également conduire à une perte fœtale précoce (Pribylova et al., 2013). L'explication de ce phénomène serait l'apparition d'une balance énergétique négative à la suite du développement de l'entérite chronique granulomateuse entraînant cette diarrhée de type malabsorption caractéristique de la PTB (Garcia-Ispierto and López-Gatius, 2016).

Il serait également intéressant de se pencher sur le devenir des animaux infectés in utéro dans un troupeau et aux conséquences de l'infection fœtale. Cependant aucune étude solide n'a été menée à ce jour. Mais nous pourrions imaginer plusieurs possibilités, telles qu'une infection progressive avec excrétion fécale et développement d'une maladie clinique ou alors une tolérance immunitaire (comme un veau IPI pour l'infection au BVD) ou encore une élimination de MAP par l'animal (Whittington and Windsor, 2009).

Semence

La PTB ne se cantonne pas seulement à la sphère digestive, elle a également une extension extra-digestive comme aux organes reproducteurs notamment chez le taureau (Sweeney, 1996). MAP a été retrouvé dans la semence et les glandes sexuelles accessoires chez l'animal reproducteur, menant à une excrétion de MAP dans le sperme (Ayele et al., 2004 ; Sweeney, 1996). On peut donc retrouver plus spécifiquement la présence du micro-organisme dans l'épididyme, les vésicules séminales et les glandes bulbo-urétrales (Ayele et al., 2004). Lors de l'éjaculation, MAP se retrouve en contact avec les spermatozoïdes conduisant à son émission avec le plasma séminal (Caldeira et al., 2021).

L'agent de la PTB peut donc être véhiculé par le sperme et être déposé dans le tractus génital femelle via saillie naturelle ou insémination artificielle (IA). L'adhésion de la membrane de MAP aux spermatozoïdes de bovin se fait au niveau de la pièce médiane de ceux-ci. Cette région du spermatozoïde contient une quantité très importante de fibronectine dans sa membrane ; or MAP se lie de manière préférentielle à cette glycoprotéine de liaison. Nous avons déjà évoqué précédemment que MAP avait besoin de fibronectines et d'intégrines pour son internalisation dans les cellules M de l'iléon. L'utérus de vache contient une quantité importante d'intégrines sur ses cellules. Lors d'une saillie naturelle ou d'IA chez les bovins, le sperme se concentre au niveau de la jonction utéro-tubulaire pendant plusieurs heures, ce qui en théorie pourrait favoriser le contact et l'internalisation de MAP dans les cellules utérines (Caldeira et al., 2021). Il est donc important de noter à ce stade, qu'aucun cas de transmission d'un taureau infecté à un vache saine n'a été rapporté (Khol et al., 2010).

Cependant, la transmission vénérienne ne serait donc pas une voie de dissémination de la PTB à exclure pour l'espèce bovine (Uzal et al, 2015 ; Lombard, 2011), car MAP peut se retrouver dans la semence de taureaux cliniquement atteints mais également chez ceux au stade subclinique pouvant eux aussi être une source d'infection (Givens, 2018 ; Ayele et al., 2004 ; Münster et al., 2013). En ce qui concerne la quantité de MAP dans la semence, il semblerait qu'elle soit corrélée positivement avec la quantité de MAP présente dans le sang des animaux infectés. Tout comme l'excrétion fécale, celle de MAP dans la semence reste intermittente avec des périodes sans excrétion allant jusqu'à 18 semaines. Dans la semence, la quantité de MAP peut atteindre des concentrations allant de 10^2 à 10^5 de MAP/ ml chez des animaux subcliniques (Münster et al., 2013 ; Khol et al., 2010).

La grande résistance de cet agent microbien lui confère la capacité de supporter la cryoconservation à l'azote liquide, laissant alors la possibilité à MAP d'être transmise lors d'une IA (Givens, 2018 ; Ayele et al., 2004). A l'heure actuelle, il est donc important que les taureaux donneurs de sperme soient testés de façon régulière afin d'éviter tout risque de transmission lors d'une IA (Sweeney, 1996 ; Khol et al., 2010).

Malgré les nombreuses preuves qui pourraient laisser penser que cette voie de transmission est belle et bien présente à ce jour, aucune étude sur le risque de transmission de MAP par la semence in vivo n'a été mise en œuvre. Des investigations sont encore à réaliser pour mettre en évidence la probabilité de transmission verticale à la suite d'un accouplement naturel ou par IA, afin de réaliser une quantification du risque de transmission de MAP via le sperme (Münster et al., 2013). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer la dose minimale pour transmettre la PTB à une vache par IA ou saillie naturelle (Khol et al., 2010). Bien que cette voie soit peu probable et qu'aucun cas de transmission de PTB n'ait été confirmé en raison de la faible quantité de MAP dans la semence, il est tout de même recommandé de prendre en compte l'excrétion de MAP dans la semence de taureaux reproducteurs (Münster et al., 2013 ; Khol et al., 2010).

2.2.4. Faune sauvage et inter-espèces

La PTB n'est pas seulement présente dans l'espèce bovine, elle concerne également les petits ruminants comme les espèces ovines et caprines ainsi que des espèces de la faune sauvage (Jones et al., 2020). On y retrouve des ruminants comme les cerfs, chevreuils, daims, mouflons et de nombreux camélidés, mais aussi des non-ruminants monogastriques comme les lapins, oiseaux, rats, souris ou rats laveurs (Stevenson et al., 2009 ; Kopecna et al., 2013 ; Rangel et al., 2015).

De nombreuses études mettent en évidence la présence de MAP dans la faune sauvage et ont suggéré le risque de transmission aux bovins lorsque ceux-ci sont en contact étroit avec les animaux sauvages ou une autre espèce domestique (Rangel et al., 2015). Une étude en République Tchèque relève la possible transmission entre ruminants domestiques vers des ruminants de la faune sauvage grâce à des analyses génétiques de la souche de MAP présente.

Cette même souche a été retrouvée chez des bovins partageant le même pâturage que des cerfs, chevreuils, et daims (Pavlik et al., 2000). Cependant, la transmission de la faune sauvage vers les ruminants domestiques n'a pas été mesurée ni observée.

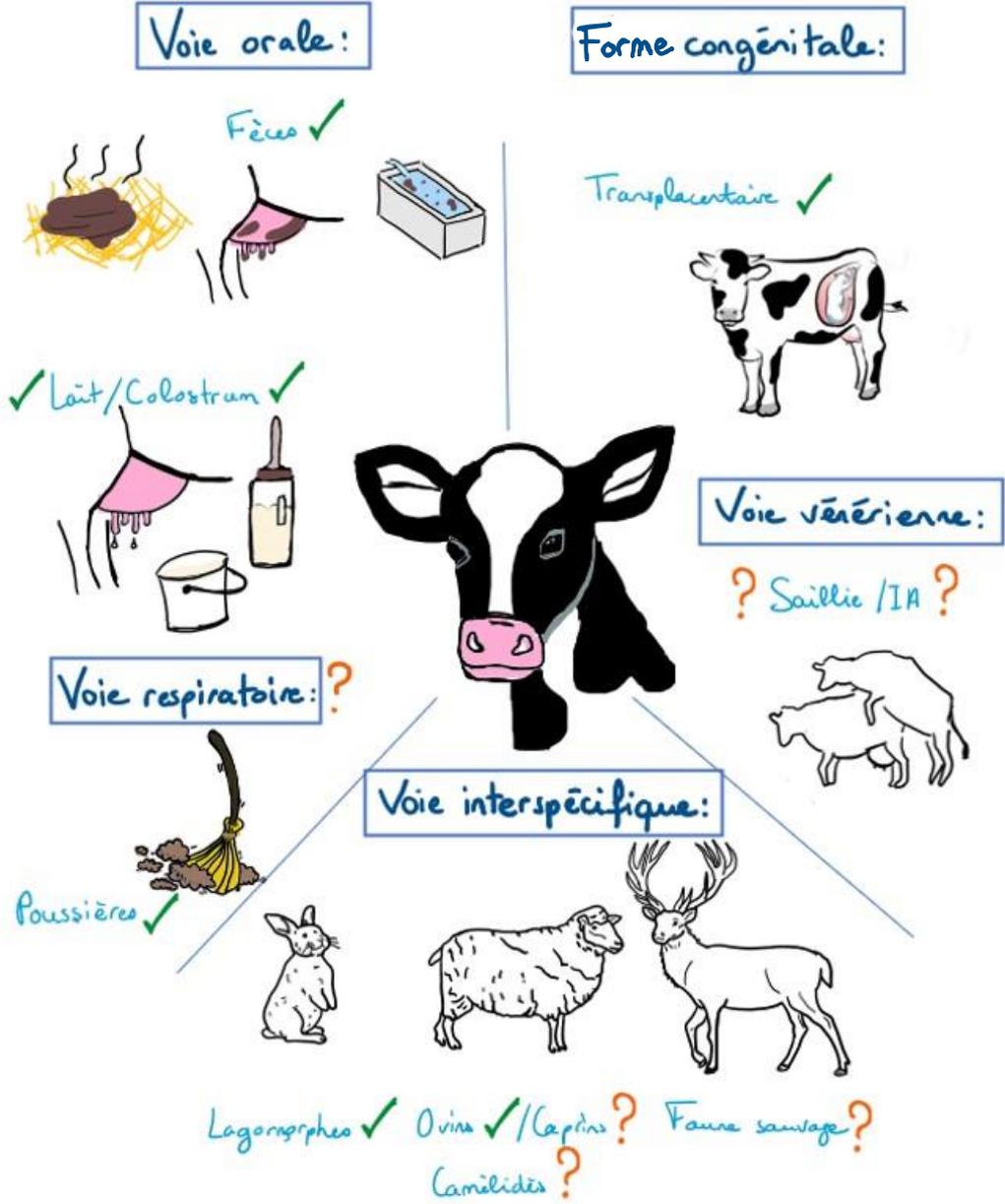
Le même raisonnement a été étudié aux Pays-Bas en ce qui concerne la transmission interspécifique entre les bovins et les ovins domestiques. Cette étude conclut quant à la possible implication des ovins dans la transmission de MAP à un troupeau bovin, sans confirmation avérée lorsque ces deux espèces partageaient le même pâturage (Muskens et al., 2001). Cette suspicion de transmission s'explique par le fait que des études portant sur l'analyse des modèles de fragments d'endonucléases de restriction de l'ADN ont mis en évidence une similitude entre les souches isolées chez les bovins, moutons et chèvres (Sweeney, 1996). Cette découverte met en lumière la possible transmission inter-espèces lorsque l'environnement de ces différents ruminants était partagé. Une autre étude a réussi à associer significativement la détection de MAP dans un troupeau laitier avec la pratique de co-pâturage des génisses avec des brebis et/ou des chèvres (Barrett et al., 2011). Celle-ci permet alors de mettre en évidence que la transmission inter-espèces est bien confirmée.

Différentes études sont parvenues à mettre en évidence une association significativement positive entre la présence d'animaux sauvages et domestiques, et le risque d'introduction de la PTB dans un troupeau de bovins laitiers. Plusieurs facteurs de risque existent tels qu'un nombre important de lapins sauvages, un accès des animaux sauvages aux lieux de stockage d'aliments, la présence de cerfs d'élevage et de cerfs sauvages. Il existe de ce fait une association significative entre le pâturage des bovins et le risque de contact avec des fèces de cerfs ou de lapins. Cependant, aucune association entre MAP de la faune sauvage et celle des troupeaux de bovins infectés n'a été significativement prouvée (Rangel et al., 2015).

Dans une étude portant sur les preuves de la transmission entre la faune sauvage et les ruminants domestiques, il est admis que tous les animaux en contact avec des fèces contaminées pourraient être contaminés via une transmission passive de la PTB. Il semblerait que seuls les ruminants et lagomorphes sauvages soient capables d'excréter MAP et de transmettre la maladie par contamination fécale aux autres espèces sensibles (Stevenson et al., 2009), mais, aucune donnée disponible sur la fréquence et la facilité de transmission de la PTB aux autres espèces n'est connue à ce jour. Des enquêtes plus approfondies sur le risque

de transmission de la faune aux ruminants domestiques seraient nécessaires afin de pouvoir le quantifier exactement.

Figure 4 : Ensemble de voies de transmission de la Paratuberculose bovine



3. Prévention et plan de lutte :

La maîtrise de la dissémination et l'éradication de la PTB dans une exploitation laitière sont de véritables défis. De multiples points sont à prendre en compte sur plusieurs années pour réduire la prévalence de la maladie dans un troupeau (Collins, 2011). L'étude des différentes voies de transmission de MAP nous permet d'élaborer un plan dont la stratégie vise à limiter et prévenir l'exposition des animaux les plus sensibles. Il convient d'identifier et de réformer les animaux positifs à MAP afin d'empêcher toute nouvelle contamination. La vaccination est un atout non négligeable et devrait être envisagée en parallèle des mesures précédemment évoquées.

Dans cette troisième partie nous développerons les différents diagnostics, avec les avantages et inconvénients de chaque test. Nous évoquerons ensuite la ligne de conduite à respecter dans la gestion d'un cheptel infecté, puis nous aborderons les risques de transmission dans un troupeau laitier. Pour terminer, nous traiterons de la gestion des risques extérieurs de contamination ou de recontamination. Nous concluons cette partie en abordant la possibilité d'utiliser la vaccination comme outil de prévention de la PTB bovine. Toutes ces données seront ensuite résumées dans la Figure 5 en fin de chapitre.

3.1. Moyens diagnostiques au sein d'un troupeau :

L'agent de la PTB peut être détecté sur plusieurs types de substrats mais aussi via différents tests. Certains d'entre eux sont plus utilisés que d'autres pour des questions d'organisation, de temps mais aussi économiques. Nous allons nous servir du Tableau I pour dresser une liste non exhaustive des différents tests existants, en mettant en avant leurs avantages, leurs inconvénients ainsi que leurs contextes d'utilisation. Nous développerons plus amplement les deux tests les plus utilisés sur le terrain en routine : le test Elisa et la PCR (ARSIA, 2018).

Tableau I : Sensibilité (Se) et Spécificité (Ep) des différents tests diagnostiques de la PTB, exprimées en pourcentage pour chaque stade (Gilardoni et al., 2012).

		Diagnostic test										
Stage	ZN staining ⁽⁵³⁾	IDR ^(5,42)	IFN- γ ⁽⁶⁵⁾	Culture		ELISA		SELISA ⁽⁷⁸⁾	EVA-ELISA ⁽²³⁾	CF ⁽²²⁾	PCR ⁽³²⁾	IMS-PCR ^(32,59)
				Feces ^(2,3)	Tissues ⁽⁸⁶⁾	Serum ⁽⁶⁵⁾	Milk ⁽⁶⁵⁾					
Silent infection	NO	YES	YES	NO	YES Se: 70 Ep: 95	YES Se: 7	ND	YES Se: 95.6 Ep: 100	YES Se: 97.4 Ep: 100	YES Se: 95.2 Ep: 96.7	ND	ND
Sub-clinical detectable	Not	YES Se: 54 Ep: 79	YES Se: 41 Ep: 98	YES Se: 45-72	YES Se: 15 Ep: 98,9	Se: 29-61						
Clinical	YES	ND	ND	YES Se: 91 Ep: 100	YES Se: 85/98 Ep: 98,9	YES Se: 83-100					Se: 23 Ep: 95	YES YES Se: 100 Ep: 95
Advanced	YES	ND	ND		Anergy ^(80,81)							

Différents tests sont énumérés dans ce tableau avec leur sensibilité et spécificité : ZN staining (coloration de Ziehl-Neelsen), IDR (Réaction intra-dermale in vivo), IFN- γ (Détection de l'interféron gamma), Culture (Culture bactérienne), ELISA, SELISA, EVA-ELISA, CF (Fixation du complément), PCR et IMS-PCR (Séparation immunomagnétique PCR).

Ces valeurs varient en fonction du stade de la paratuberculose :

- Silent infection (Infection silencieuse) : pas de signe clinique, pas d'excrétion fécale de MAP
- Sub-clinical (Subclinique) : pas de signe clinique, faible (<10 UFC/g) /modéré (10 à 50 UFC/g) /haute (>50 UFC/g) excrétion fécale de MAP
- Clinical (Clinique) : appétit normal, perte de poids, diminution de la production laitière, diarrhée intermittente, excrétion fécale de MAP
- Advanced (Avancée) : léthargie, œdème sous-mandibulaire, cachexie, diarrhée permanente, excrétion fécale de MAP

3.1.1. Méthode analytique de diagnostic direct :

La bactérioscopie :

Le premier test de cette liste est la **bactérioscopie**. Celui-ci consiste en une identification du bacille par une coloration de Ziehl-Neelsen (ZN). Cette méthode, bien que rapide, simple et peu onéreuse, donne un résultat purement qualitatif et ne présente qu'une faible sensibilité et spécificité sur des échantillons de matières fécales, de colostrum ou de lait. Il est donc fortement dépendant de la quantité de MAP excrétée dans les fèces, ce qui augmente les chances d'obtenir un résultat faussement négatif lorsqu'un animal présente une diarrhée sévère ou s'il est en phase subclinique (Gilardoni et al., 2012).

La culture bactérienne :

La **culture bactérienne** est considérée comme le test diagnostique de référence. Il peut se pratiquer à partir de différents types d'échantillons : matières fécales, lait ou colostrum. La culture à partir de ces échantillons peut aussi bien se faire de façon individuelle que collective, ce qui peut réduire les coûts de l'analyse sans perdre en sensibilité. Cette analyse peut aussi se réaliser post mortem à partir de fragment de muqueuse intestinale (iléo-caecale, colique ou rectale) et de nœuds lymphatiques jéjunaux. Elle obtient alors une sensibilité de 70% et une spécificité de 95% sur ce type d'échantillon. À cause de l'excrétion intermittente de la bactérie, il est également recommandé de faire des prélèvements d'échantillons répétés dans l'environnement de vie des bovins. La culture est aussi fortement dépendante de la quantité de micro-organismes présents dans l'échantillon puisque sa limite de détection est de 100 CFU/g de fèces. Ainsi, les animaux en phase subclinique étant de faibles ou très faibles excréteurs, seuls 15 à 25% d'entre eux peuvent être détectés via cette technique. Précédemment, nous avons évoqué que l'excrétion de MAP était intermittente, il est donc recommandé que l'échantillonnage soit réalisé à partir de prélèvements réalisés sur plusieurs jours afin d'augmenter la sensibilité de la culture. Celle-ci est de 91% pour les animaux en phase clinique et se situe entre 45% et 72% pour ceux en phase subclinique. La spécificité quant à elle reste à 100% indépendamment du stade. Cette méthode a pour avantage de pouvoir classer les animaux selon leur niveau d'excrétion puisqu'il s'agit d'une analyse quantitative. Cependant elle n'est pas utilisée en routine à cause de son coût important et de la longue période d'incubation nécessaire (Gilardoni et al., 2012).

L'anatomopathologie et l'immunohistochimie :

L'anatomopathologie et **l'immunohistochimie** peuvent également être des outils diagnostiques intéressants à partir de prélèvements caractéristiques tels que le segment iléo-caecal, sur lequel nous retrouvons des lésions particulièrement suggestives de la PTB. Cependant, ces deux techniques sont réalisées en post-mortem et ne sont pas adaptées à la gestion d'un plan de prévention ou de lutte de la PTB en exploitation (Gilardoni et al., 2012).

La PCR :

La **PCR** est la dernière technique de détection directe de MAP que nous allons aborder. Cette méthode puissante de polymérisation en chaîne nous permet de détecter spécifiquement des quantités très faibles d'ADN de MAP dans les échantillons traités. Les échantillons peuvent être variés : colostrum, lait, matières fécales. Il est également possible de réaliser l'analyse à partir d'un échantillon de sang dans les premiers stades de la maladie, même si la sensibilité de l'analyse reste faible. L'avantage principal de la PCR est la détection rapide de l'agent de la PTB sans que MAP soit viable dans l'échantillon. La RT-PCR ou PCR en temps réel permet grâce à l'utilisation d'une sonde marquée au fluorochrome, de quantifier la fluorescence émise lors de chaque cycle de PCR. Cette méthode permet une approche quantitative et possède une sensibilité supérieure que la culture bactérienne. Elle laisse donc la possibilité de différencier les animaux fort excréteurs de ceux à excrétion modérée ou faible (Gilardoni et al., 2012). Le principal désavantage des PCRs est leur coût important, il faut compter près de 50€ par test (ARSIA, 2018). Il faut aussi citer la possibilité d'obtenir des résultats faussement positifs en cas de contamination de l'échantillon, et de faux négatifs par la présence d'éventuels inhibiteurs de la Taq polymérase dans les divers échantillons (Gilardoni et al., 2012). Elle peut aussi être utilisée comme diagnostic post-mortem via des prélèvements de tissus provenant de la valve iléo-caecale, iléon ou jéjunum et ganglions lymphatiques jéjunaux ou iléo-coliques

Il est également possible de combiner à la PCR une technique de concentration microbienne et une **séparation immunomagnétique (IMS)**. Celle-ci se fait avant la réalisation de la PCR et consiste en l'utilisation de nanoparticules magnétiques qui sont liées à des anticorps anti-MAP qui se fixent aux antigènes présents à la surface de MAP. Cette technique permet donc la séparation et la concentration de la bactérie lorsque l'échantillon est soumis à un champ magnétique. L'IMS devient un outil remarquable lorsque les échantillons présentent une faible concentration en bactéries comme le lait. Lors de l'utilisation de l'IMS avant la PCR, les échantillons analysés présentent une sensibilité de 100% et une spécificité de 95% pour un échantillon de lait alors qu'une PCR simple donne une sensibilité de 23%. En d'autres termes, l'avantage de l'IMS couplée à la PCR est une augmentation de la spécificité et une élimination des inhibiteurs de la Taq polymérase potentiellement présents dans les échantillons (Gilardoni et al., 2012).

3.1.2. Méthode analytique de diagnostic indirect :

La réponse immunitaire de l'hôte peut également être utilisée à des fins diagnostiques, mais est fortement dépendante du stade de la maladie dans lequel se trouve l'animal. Nous obtenons donc des animaux en stade subclinique avec une réponse immune cellulaire importante et ceux en stade clinique caractérisés par une forte réponse immune humorale.

La réaction intradermale :

En ce qui concerne les tests se basant sur la réponse immune cellulaire de l'hôte, nous en retrouvons deux : la **réaction intradermale in vivo (IDR)** et la **détection de l'interféron gamma (IFN- γ) in vitro**.

L'**IDR** est un test basé sur la mise en évidence d'une réaction d'hypersensibilité de type IV de l'hôte après avoir été en contact avec MAP. En effet, il consiste en une inoculation intradermique de protéines purifiées dérivées de MAP au niveau du cou. Une mesure de pli de peau avant et 72h après l'inoculation permet de mettre en évidence ou non la réaction immunitaire souhaitée. La plupart du temps, cette réaction d'hypersensibilité se met en place dans les deux mois qui suivent le premier contact oral du veau avec l'agent de la PTB. Il est également possible de réaliser ce test simultanément à un test de la tuberculose bovine sans qu'il n'y ait d'interférence entre les deux tests. L'**IDR** présente une sensibilité d'environ 54% et une spécificité de 79%. L'avantage de ce test est qu'il est facile à réaliser sur le terrain et permet une détection précoce des animaux infectés par la PTB. En effet, ce test utilise la réaction cellulaire immune de l'animal qui elle-même se manifeste avant la mise en place de la réaction cellulaire humorale et avant l'excrétion de la bactérie, ce qui permet de détecter les animaux en phase subclinique. L'inconvénient de celui-ci est une faible sensibilité et une faible spécificité (à cause des réactions croisées possibles), c'est pour cela qu'il sera à privilégier dans un premier temps avant l'éventuelle mise en place d'un programme de contrôle (Gilardoni et al., 2012).

Le test de détection de l'interféron gamma :

Le **test de détection de l'IFN- γ** quant à lui évalue la production d'une cytokine spécifiquement produite par les lymphocytes T après stimulation : l'IFN- γ . Ce test peut se réaliser chez des animaux âgés de 1 à 2 ans en phase subclinique. La sensibilité de ce test est supérieure aux tests sérologiques mais reste cependant faible car elle avoisine les 41%. De plus elle peut être diminuée jusqu'à 20% dans les troupeaux dans lesquels on retrouve également une infection à la tuberculose bovine. Ce test ne permet pas non plus un diagnostic suffisamment précis dans les 6 premiers mois après le premier contact avec MAP. Son seul avantage réside dans la précocité de détection des animaux dans les stades subcliniques de la PTB. Les désavantages sont quant à eux bien plus nombreux : possibilité de réactions croisées, analyse rapide nécessaire de l'échantillon afin de garantir la survie des cellules, le coût important et la faible sensibilité. Ce test n'est donc pas utilisé en routine mais peut être intéressant dans un programme de contrôle afin d'identifier les animaux subcliniques (Gilardoni et al., 2012).

Une fois que l'animal a atteint un stade plus avancé dans la maladie, la quantité d'anticorps produits devient plus importante et peut être utilisée pour détecter de façon indirecte l'agent pathogène. Les tests utilisés ce jour sont : la **fixation du complément (CF)** et l'**enzyme-linked immunosorbent assay** plus communément appelé **test ELISA**.

Le test de **CF** sera ici seulement évoqué car il n'est plus d'actualité bien qu'il ait été largement utilisé par le passé pour identifier les animaux qui présentaient des signes cliniques évocateurs de la PTB. Le principe de la technique repose sur une interaction anticorps-antigène-système du complément. Ce test n'est absolument pas spécifique de la PTB et ne peut donc pas être utilisé dans un programme de contrôle mais reste cependant appliqué lors de transport international de bovins (Gilardoni et al., 2012).

Le test Elisa et ses variantes :

Le test **ELISA** est l'analyse sérologique la plus utilisée dans le diagnostic de la PTB. Il peut être réalisé sur des échantillons de sérum et de lait. Il est important de mentionner que la concentration en anticorps dans le lait est corrélée à la concentration d'anticorps sériques mais aussi avec le niveau de production laitière, le stade de lactation et la parité de la vache. De ce fait, un Elisa réalisé sur un échantillon de lait permet de mettre en évidence 12% d'animaux positifs en moins qu'un Elisa réalisé sur un échantillon sérique. Il est donc

recommandé de réaliser un test ELISA à deux stades de lactation différents afin d'obtenir une bonne sensibilité. Une seconde recommandation peut être émise lorsque nous sommes dans un cas où la prévalence de troupeau est faible. La réalisation en parallèle d'un test ELISA et d'une culture bactérienne permet d'obtenir une plus grande sensibilité pour le test sérologique. Ce test est principalement effectué sur des animaux âgés de minimum deux ans lors d'une période où l'excrétion fécale et/ou laitière est importante et lorsque l'animal présente des signes cliniques évidents de diarrhée. La sensibilité d'un test ELISA réalisé sur un échantillon de sérum est de 15% chez un animal en stade subclinique et entre 85% et 98% chez un animal en stade clinique. L'avantage principal de ce test est la possibilité d'être facilement automatisé. Il possède une bonne répétabilité, une interprétation objective des résultats, offre la possibilité d'analyser de nombreux échantillons ensemble et de modifier le seuil de détection en fonction de la sensibilité et de la spécificité requise. La bonne sensibilité et spécificité de ce test pour les stades cliniques et son faible coût font de lui une bonne méthode diagnostique pour estimer la prévalence d'un troupeau. Il est cependant important de noter que des erreurs de sensibilité et de spécificité restent possibles dues à la grande variabilité des antigènes proposés dans les tests ELISA sur sérum et dues à la différence d'âge des animaux testés. Les tests ELISA restent à ce jour les plus sensibles et spécifiques pour ce qui est de la détection d'anticorps anti-MAP et présentent une large gamme disponible dans le commerce (Gilardoni et al., 2012).

Il existe deux variantes du test ELISA, le **SELISA** qui utilise des antigènes de MAP traités au formaldéhyde et par sonication, et le **EVA-LISA** qui utilise des extraits d'antigènes de MAP obtenus par extraction à l'éthanol, ce qui le rend plus stable. Le SELISA obtient une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% dans une étude sur des veaux infectés expérimentalement et chez des animaux faiblement excréteurs. Le EVA-LISA a donné des résultats de sensibilité d'environ 97% et de spécificité à 100% (Gilardoni et al., 2012).

3.1.3. Stratégies diagnostiques et tests utilisés en routine

Il existe donc, comme vu précédemment, plusieurs tests pour diagnostiquer la PTB aussi bien de manière individuelle que collective dans un troupeau suspect. La culture bactérienne est le test de référence pour catégoriser la quantité d'excrétion. Cependant, elle ne convient pas

aux animaux en stade précoce de la maladie et ne permet pas une prise de décision rapide. Les analyses qui utilisent la réponse immune de l'hôte dépendent de la phase de la maladie et du type de réponse immune engagée, mais restent toutefois le test le moins onéreux. En ce qui concerne la PCR, elle est rapide et spécifique mais plus onéreuse.

Une étude américaine a également cherché à dresser des recommandations consensuelles afin de guider les praticiens dans la sélection de tests les plus appropriés pour chaque objectif. Dans le cas où le praticien cherche à donner un statut infectieux pour MAP d'un troupeau, il convient de réaliser un examen nécropsique d'un ou plusieurs bovins suspectés cliniquement d'être porteurs de la PTB. A partir des segments intestinaux atteints et des ganglions lymphatiques associés, des examens de laboratoires doivent être réalisés tels que la bactérioscopie, la culture bactérienne, l'anatomopathologie et l'immunohistochimie. Il est également possible de trouver une alternative à l'autopsie pour confirmer le diagnostic : une culture bactérienne sur matières fécales ou une PCR sur un échantillon de 30 bovins du troupeau (dont la production est plus faible) accompagnée d'une culture bactérienne ou d'une PCR sur des échantillons de matières fécales récupérées dans l'environnement (sur minimum 6 endroits différents du site d'élevage) (Kudahl et al., 2008).

Lorsque le praticien connaît déjà le statut infectieux d'un troupeau, il peut utiliser des tests ELISA sur différents types d'échantillons comme le sérum ou le lait. Ces tests permettront alors d'appuyer la mise en place d'un plan de contrôle de la maladie au sein d'un troupeau infecté (Collins, 2011).

Cependant, l'excrétion intermittente, la phase subclinique prolongée et la complexité immunologique de la PTB ne permettent pas l'utilisation d'un seul test de référence qui associe la meilleure sensibilité et spécificité. Il est donc recommandé d'utiliser en parallèle au moins deux de ceux-ci, de manière répétée, afin d'établir le stade de la maladie de l'animal ou du troupeau. Cette stratégie nous permet aussi d'augmenter les chances de détection des animaux en phase subclinique et d'établir des mesures de biosécurité pour réduire le risque de transmission de la PTB dans une exploitation (Gilardoni et al., 2012).

L'ARSIA recommande également l'association d'un test ELISA sur échantillon sérique et d'un test PCR sur matières fécales sur tous les bovins de plus de 24 mois (lorsqu'il s'agit d'un plan de lutte) afin d'augmenter la capacité de détection des animaux infectés dans un troupeau

comme l'explique de manière chiffrée le tableau II (ARSIA, 2018). L'association de ces deux tests permet en outre de caractériser le stade de la maladie dans lequel se trouve l'animal. Le tableau III nous permet de comprendre comment interpréter les résultats issus d'un ELISA et d'une PCR afin d'établir le statut infectieux et excréteur d'un animal testé (ARSIA, 2018).

Tableau II : Sensibilité fournie par la répétition de résultats négatifs aux tests d'identification d'infection à la paratuberculose (ARSIA, 2018)

Nombre de résultats négatifs accumulés	Niveau de garantie (Probabilité de détecter un animal réellement infecté)		
	ELISA	PCR	Combinaison ELISA+PCR
1	40.0%	75.0%	85.0%
2	64.0%	93.8%	97.8%
3	78.4%	98.4%	99.7%
4	87.0%	99.6%	99.9%
5	92.2%	99.9%	100.0%
6	95.3%	100.0%	
7	97.2%		
8	98.3%		
9	99.0%		
10	99.4%		

Ce tableau nous permet d'observer que plus on répète les tests diagnostiques, plus la sensibilité de ces tests est élevée. On remarque que nous avons aussi besoin de réaliser moins de tests si nous réalisons une combinaison d'un ELISA et d'une PCR.

Tableau III : Interprétation des résultats simultanés de tests ELISA et PCR (ARSIA, 2018)

Résultat de l'ELISA	Résultat de l'analyse PCR	Statut du bovin
Négatif	Négatif	Apparemment sain
Ininterprétable*	Négatif	Probablement infecté mais NON encore excréteur
Ininterprétable*		Probablement infecté
Positif		Infecté & probablement excréteur
Positif	Négatif	Infecté mais NON excréteur
Positif ou ininterprétable*	Positif	Infecté excréteur
	Positif	Infecté excréteur
Négatif	Positif	Infecté & excréteur (faux négatif en ELISA)

** Un résultat « ininterprétable » au test ELISA signifie que l'intensité de la réaction immuno-chimique à l'issue du test est **intermédiaire** c'est à dire **inférieure** à l'intensité attendue pour des **animaux infectés** mais **supérieure** à celle généralement obtenue sur les animaux **indemnes**. Le résultat numérique obtenu ne peut pas être traduit (interprété) sous la forme d'un résultat « positif » ou « négatif ». Il est donc « ininterprétable ».*

L'ensemble des combinaisons des résultats simultanés d'un test ELISA et d'une PCR permet de connaître le statut infectieux et excréteur de l'animal testé.

Ces mesures diagnostiques doivent être combinées à des mesures de management et de gestion qui sont nécessaires pour le contrôle et la lutte contre la PTB. Les prochaines parties énuméreront les actions à mettre en place lors de la gestion d'un troupeau atteint de PTB. Pour réduire la prévalence de PTB dans un troupeau il est nécessaire : d'identifier et de prendre la décision de réformer les animaux infectés par MAP, d'empêcher l'exposition des

animaux sensibles à l'agent infectieux, en ayant un point d'attention particulier aux individus les plus sensibles, et d'anticiper l'entrée de l'agent infectieux dans l'exploitation. Ces trois points névralgiques sont repris dans les paragraphes ci-dessous.

3.2. Management d'un cheptel infecté par la paratuberculose

Une fois que le statut infectieux de PTB du troupeau est confirmé, il convient de mettre en place une série de mesures visant à réduire la prévalence dans celui-ci. Pour cela, deux axes de travail seront présentés et permettront de répondre aux questions suivantes :

- 1) Que doit-on faire des bovins dont les résultats sont positifs à la PTB ?
- 2) Quelles stratégies doit-on envisager pour éviter la potentielle contamination de nouveaux animaux sensibles à l'infection ?

Il est bien entendu nécessaire que la mise en place du plan de lutte se fasse en accord avec l'agriculteur responsable de l'exploitation. Il sera alors plus aisé d'obtenir des résultats si l'éleveur est suffisamment informé sur les modes de transmissions et s'il est sensibilisé aux enjeux de cette maladie. Le vétérinaire en charge de l'élaboration du plan de lutte devra alors composer avec les exigences de son interlocuteur.

3.2.1. Gestion des bovins infectés

Après avoir testé les animaux du troupeau, plusieurs groupes se définissent en fonction des tests effectués. Il est possible avec un test Elisa d'avoir une information quantitative tout comme avec un test PCR, ce qui nous permet d'identifier les animaux qui sont les plus excréteurs dans le troupeau. Il a été admis dans les paragraphes précédents qu'un animal dont le test Elisa est fortement positif est en phase avancée de la maladie. D'où, il est également reconnu comme étant un excréteur important (Gilardoni et al., 2012). Bien qu'un test Elisa ne mesure pas directement le niveau d'excrétion contrairement à un test PCR, il permet d'en avoir une mesure indirecte.

Choix de réforme et d'abattage des animaux infectieux :

Les animaux positifs sont donc classés en plusieurs groupes : les excréteurs faibles, moyens, forts et très forts (ARSIA, 2018 ; Gilardoni et al., 2012 ; Garry, 2011 ; Camanes et al., 2018). Cette classification permet de nous aider dans la décision de réforme ou d'abattage de ces animaux. La charge bactérienne globale sera réduite dans l'exploitation et participera à la diminution de la prévalence de la PTB. À partir de ce classement, plusieurs stratégies sont possibles.

Une étude nord-américaine évalue l'efficacité d'un programme de contrôle de la PTB sur des troupeaux laitiers. Ce modèle comprenait des mesures de gestion d'élevage combinées à un programme de test des animaux. Celui-ci consistait à détecter les individus dont le statut infectieux est le plus important, en effectuant un seul test Elisa sur chaque adulte, à chaque période de lactation. La consigne donnée aux éleveurs était d'éliminer du troupeau toutes les vaches avec un test Elisa fortement positif avant leur prochain vêlage. Pour les animaux dont le résultat était faible à moyennement positif, il était conseillé de mettre en place des moyens de gestion visant à limiter les risques de transmission. Ces animaux seront par la suite réformés de manière précoce. À la fin des 6 ans d'étude, le pourcentage de vaches positives au test Elisa est passé de 11,6% à 5,6%. Cette diminution du taux d'infection à MAP dans le troupeau est considérée comme significative. Ces résultats sont donc encourageants et prouvent l'efficacité des plans de contrôle qui combinent à la fois des mesures de management de troupeau avec des tests diagnostiques permettant d'identifier, de réformer et de gérer les vaches atteintes de PTB. Nous pourrions donc imaginer que sur des périodes plus longues, étant donné la diminution constante de la pression d'infection, la prévalence du troupeau continuerait à diminuer. Une hypothèse est émise selon laquelle un contrôle plus rapide de la PTB serait envisageable si les mesures de gestion étaient plus intensives, si les tests diagnostiques utilisés étaient plus sensibles et si les animaux positifs et leurs progénitures étaient réformés de manière plus systématique (Collins et al., 2010).

L'ARSIA évoque également la possibilité de réformer la descendance des vaches atteintes et qualifie cette mesure « d'assez radicale » et « très efficace qui accélère considérablement l'assainissement d'un cheptel » (ARSIA, 2018). Cependant, tout comme l'étude américaine

dont nous faisons référence, elle conseille pour des raisons économiques évidentes, de maintenir dans l'exploitation les veaux issus de vaches infectées par MAP en gardant à l'esprit qu'ils seraient potentiellement infectés eux aussi. Comme mentionné précédemment, cette étude évalue l'efficacité d'un plan de contrôle et ne concerne pas un plan d'éradication. C'est également pour cela que seul un test Elisa a été effectué, car l'utilisation de tests plus sensibles et plus coûteux comme la PCR ne serait pas rentable. Malgré le grand nombre de vaches non diagnostiquées par l'utilisation simple d'un test Elisa, le programme de contrôle reste efficace.

L'ARSIA donne elle aussi plusieurs recommandations en matière de réforme et d'abattage. Comme déjà évoqué précédemment, elle conseille d'effectuer un test Elisa en parallèle d'un test PCR sur matières fécales afin de déterminer quels sont les animaux excréteurs dans le troupeau et donc quels sont ceux à réformer. La PCR permet donc de classer ces animaux en plusieurs catégories en fonction de leur niveau d'excrétion. Un ordre de priorité est alors défini. Les animaux considérés comme faibles excréteurs sont des animaux dont la réforme est conseillée si le test Elisa est positif. Ceux dont l'excrétion est moyenne doivent être réformés dans l'année. Quant aux fort excréteurs et très fort excréteurs, il est conseillé de les réformer rapidement, voire immédiatement.

Certaines exploitations ne réalisent qu'un seul test Elisa sur les animaux du troupeau, et ne parviennent donc pas à identifier tous les animaux atteints. Lorsqu'un test est positif, il est alors conseillé d'effectuer dans la foulée un test PCR pour vérifier le niveau d'excrétion. Si l'animal se révèle être excréteur, le réformer sera nécessaire. Cependant, si le test PCR est négatif, il n'est pas exclu que cet animal devienne excréteur dans les jours ou semaines qui suivent. Il faudra tout de même penser à la réforme de ces individus de préférence dans l'année (ARSIA, 2018). Malheureusement, ces recommandations ne sont pas accompagnées de données attestant de l'efficacité de ce type de programme, et ne prend pas non plus en compte l'aspect financier.

Gestion globale et économique :

Nous avons donc émis des recommandations à suivre selon le niveau d'excrétion. Il est tout de même fondamental de prendre en considération l'aspect économique dans ce genre de décision. L'éleveur laitier doit pouvoir investir dans le diagnostic de ses bêtes. Il doit aussi avoir la possibilité de retirer sélectivement les éléments de son troupeau qui représentent une

menace épidémiologique. Une balance entre la plus-value de maintenir la vache dans la production (en incluant des mesures de gestion pour minimiser les risques de transmission) et le coût du remplacement de l'animal dans le troupeau doit être envisagée (Garry, 2011). Les vaches atteintes de PTB ne sont pas en pleine capacité de leurs moyens de production. Cependant, pendant la phase subclinique, elles peuvent rester rentables pour l'éleveur, même si leur production laitière est diminuée. Il n'est donc pas rare que les exploitants préfèrent maintenir les animaux positifs dans leur production, tout en mettant au point des mesures de gestion du risque infectieux.

Ces mesures peuvent être la séparation des individus positifs dans des enclos de maternité différents de ceux du troupeau, à l'approche de la période de vêlage ; la vente de leurs veaux à naître, le retrait de la reproduction des vaches, et la non utilisation de leur lait et de leur colostrum pour l'alimentation des veaux de l'élevage.

Cependant, il est tout de même désavantageux de garder des vaches excrétrices de MAP dans un troupeau si l'on souhaite réduire la probabilité d'apparition de nouvelles infections (Garry, 2011).

En ce qui concerne les animaux cliniques (pour lesquels le test Elisa et/ou PCR est positif, et qui présentent des signes cliniques de la PTB, il est vivement conseillé de les abattre rapidement. En effet, ces animaux sont considérés comme les plus gros excréteurs dans un troupeau, ils représentent un véritable danger pour le reste des animaux. De plus, l'engraissement de ceux-ci avant abattage n'est pas envisageable, à cause de la diarrhée de malabsorption que provoque la PTB. Les animaux dépériront petit à petit au fil des semaines sans espoir de guérison (ARSIA, 2018).

Gestion d'un troupeau en fonction de la prévalence de la PTB :

Une autre approche peut être envisagée dans la décision de réforme des animaux positifs. Une étude réalisée en France détermine les mesures les plus efficaces sur le terrain pour prévenir l'augmentation de la prévalence de PTB dans un troupeau laitier en fonction de la prévalence propre du troupeau (Camanes et al., 2018). En effet, les mesures de contrôle doivent être adaptées à la prévalence du troupeau pour être les plus efficaces possibles. Les mesures consistent en la gestion des veaux et en l'amélioration de leur élevage (afin de diminuer leur exposition aux sources d'infections), au testage et à l'abattage des animaux

excréteurs. Ces mesures seront donc déclinées et adaptées en fonction du niveau de prévalence du troupeau. Ces différents niveaux d'application sont repris dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV : Résumé des mesures de contrôle prioritaires à court terme (5 ans) selon la prévalence des adultes infectés (Camanes et al., 2018).

		Infected adult prevalence		
		LOW	MODERATE	HIGH
Control measures		Improving calf management	Significantly improving calf management	Highly improving calf management
		Culling of moderate and high shedders		
		Removal of marked calves	Early culling of high shedders	Annual test frequency

En ce qui concerne la gestion des animaux dont l'excrétion est moyenne à forte, l'abattage est recommandé quel que soit le niveau de prévalence du troupeau. Pour le troupeau dont la prévalence est faible (0% à 3,5%), la mesure à ajouter est le retrait du troupeau des veaux issus d'une mère atteinte de PTB. Lorsque le troupeau a une faible prévalence (3,5% à 10,5%), il est alors recommandé d'abattre précocement les individus à forte excrétion (délai maximum de 3 mois). Finalement, pour les troupeaux à forte prévalence (10,5% à 30%) un test annuel du troupeau sera préconisé.

L'élimination des animaux infectés et contagieux dans un troupeau est un outil remarquable pour réduire la prévalence de la maladie au sein de celui-ci. Il faut cependant garder à l'esprit que les mesures qui visent à réduire l'exposition des animaux les plus sensibles (les veaux) à MAP permettent de réduire plus efficacement la prévalence de la PTB dans un troupeau, que le simple fait de tester et d'éliminer des vaches positives. Ces procédures sont donc à prioriser dans un plan de lutte de la PTB d'un troupeau laitier, et peuvent être mises en place en parallèle des mesures de réforme et/ou d'abattage. Elles visent donc à réduire le risque de transmission chez les veaux pendant leur fenêtre de sensibilité (Garry, 2011).

3.2.2. Gestion des risques de transmission en élevage non allaitant

La régulation de la transmission de MAP aux animaux est un point fondamental dans la gestion du risque au sein d'un élevage laitier. Plusieurs mesures de prévention de l'exposition des animaux sensibles doivent être envisagées pour contrôler au mieux les deux possibilités de transmission qui concernent les veaux après leur naissance : les matières fécales et le lait et/ou colostrum. Il ne faut cependant pas oublier la possibilité d'une transmission in-utéro et d'obtenir un veau infecté dès la naissance. Ces veaux pourront donc être séparés des autres afin de ne pas risquer de contaminer le reste du troupeau (Garry, 2011). Les différentes stratégies de contrôle et de management seront évoquées et développées dans la suite de cette partie. Ces mesures sont particulièrement efficaces surtout si elles sont accompagnées d'un programme de test et d'abattage des individus positifs.

Lorsque des modifications de gestion de troupeau sont apportées à un élevage, il est tout d'abord nécessaire de s'assurer qu'elles soient réalisables. Ces modifications auront pour but de limiter les risques de transmission de MAP et se concentrent dans la gestion des animaux sensibles : les veaux (Gilardoni et al., 2012). Il est nécessaire de garder à l'esprit que les mesures de gestion des enclos de maternité, de gestion du colostrum et du lait, de réduction de l'exposition des matières fécales des adultes, vont permettre, en plus d'aider à la gestion de la transmission de la PTB, d'augmenter le niveau de santé et les performances de croissance des veaux (Garry, 2011).

Gestion du vêlage :

La première mesure à prendre se rencontre dès le vêlage puisque **la gestion des enclos de maternité** est l'un des points à prioriser. En effet, il est important que seules les vaches avec un Elisa négatif soient maintenues dans un même enclos de vêlage et que les vaches positives ne soient pas dans celui-ci. De plus, ces loges de maternité doivent être maintenues les plus propres possible et avec un niveau d'hygiène élevé (Gilardoni et al., 2012). Certains élevages ne testent pas leurs vaches et donc n'identifient pas les vaches atteintes de PTB. Dans ce cas-là, la gestion du vêlage et de la maternité ainsi que la gestion du nouveau-né permettent tout de même de limiter la probabilité d'une nouvelle infection. Dans ces conditions, l'éleveur devra mettre en place des enclos de vêlage individuels ou des zones collectives de vêlage, propres et à faible densité de population (Garry, 2011).

Après le vêlage, il est conseillé de retirer rapidement le veau de la maternité, idéalement dans les 2h après la naissance. Dans le cas où l'éleveur ne fait pas de campagne de dépistage de la PTB, il est conseillé de séparer le veau immédiatement ou dans l'heure suivant le vêlage (Garry, 2011). Si cette option n'est pas envisageable, d'autres mesures peuvent être mises en place si elles permettent de limiter le contact des veaux avec le fumier des vaches adultes.

Gestion de l'alimentation du veau :

L'une des étapes à ne pas négliger est **l'alimentation du nouveau-né**. Pour rappel, le colostrum et le lait peuvent être des substrats contaminants pour ces animaux sensibles. Il est donc important de ne donner que du colostrum de vache dont le test Elisa est négatif ou issu d'une banque de colostrum testé pour la PTB. Il est également conseillé de soit nourrir le veau directement au biberon soit par sonde œsophagienne et non directement au pis. La collecte du colostrum doit être faite avec une hygiène parfaite pour ne pas ajouter une contamination par les matières fécales. Après cela, le veau sera nourri soit avec du lait de remplacement (issu du commerce), soit du lait de la ferme à condition qu'il soit pasteurisé (Gilardoni et al., 2012).

Une étude américaine a révélé que l'alimentation des veaux avec du colostrum de remplacement réduisait le risque de développer une PTB chez des veaux Holstein issus d'un troupeau contaminé (Pithua et al., 2009). En effet, lorsque ces veaux étaient séparés de leur mère dans les 30 à 60 minutes après leur naissance et qu'ils recevaient du colostrum de remplacement, le risque d'être infectés par MAP était réduit de 44%. Lorsque la distribution de colostrum de remplacement n'est pas possible, le traitement thermique du colostrum peut être une alternative. Des études ont pu mettre en évidence que monter à 60°C pendant 60 minutes permettait d'éliminer MAP sans compromettre la qualité des immunoglobulines (McMartin et al., 2006 ; Godden et al., 2006). Une autre étude a, quant à elle, démontré qu'un colostrum traité thermiquement avec ce protocole n'avait pas d'impact négatif sur le transfert d'immunité passive (Johnson et al., 2007).

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le lait distribué est aussi une source de contamination pour le veau. Il est alors important de privilégier l'utilisation de lactoreplaceur ou de lait pasteurisé. Le processus de pasteurisation a été considéré comme efficace pour éliminer MAP du lait (Pithua et al., 2009). Cependant, les mesures prises pour tenter de bloquer la transmission de MAP uniquement via le contrôle du lait ou du colostrum

ne sont pas suffisantes (Steuer et al., 2021). Il ne faut pas négliger le risque de contamination des autres aliments apportés aux veaux et la possibilité de retrouver MAP dans l'environnement de ces jeunes animaux. Il est donc utile de combiner plusieurs méthodes pour limiter la transmission de MAP aux animaux sensibles.

Gestion du logement et de l'environnement des veaux :

Le logement des veaux doit aussi être adapté afin de limiter toute mise en contact avec des matières fécales des animaux adultes. Les veaux devront donc être mis à l'écart des animaux adultes afin qu'aucun contact avec le fumier de ceux-ci ne puisse se produire (Gilardoni et al., 2012). Dans un contexte où aucun Elisa n'est pratiqué sur les vaches, l'éleveur devrait être particulièrement attentif aux mesures d'hygiène à prendre pour gérer ses veaux (Garry, 2011). Ces mesures ont donc pour but de diminuer la pression d'infection dans la ferme, provoquant une réduction de la dose infectieuse et permettant de réduire la probabilité d'infection des veaux. Il est impératif de maintenir un niveau d'hygiène élevé et de mettre en place des mesures de biosécurité qui réduiront l'exposition des jeunes animaux au fumier (Mortier et al., 2015).

MAP peut également être véhiculée par **les poussières présentes dans la ferme** (Eisenberg et al., 2012). Il est important de considérer le rôle de celles-ci dans la transmission de la PTB et d'intégrer cela dans les programmes de lutte proposés aux éleveurs. Bien que la voie de transmission reste incertaine, il a cependant été prouvé que les poussières sont une source d'infection pour les animaux sensibles puisqu'elles contiennent suffisamment de MAP viables. Une étude a pu démontrer la présence de MAP dans les poussières présentes à l'intérieur d'une étable de vaches laitières. Celle-ci a également montré que les échantillons de poussières pris à l'intérieur étaient plus souvent positifs à MAP que pour les échantillons pris à l'extérieur de l'étable. A l'intérieur de l'étable, les échantillons donnant des résultats positifs sont répartis de manière uniforme, ce qui signifie que le risque de contamination est présent dans l'intégralité de celle-ci (Eisenberg et al., 2012 ; Eisenberg et al., 2010). De ce fait, les plans de lutte devraient prendre en compte le risque de contamination par les poussières et devraient inclure des logements pour les jeunes animaux dans des étables différentes de celles des adultes (Eisenberg et al., 2012). Cette mesure n'est malheureusement pas toujours applicable en exploitation. Pour remédier à la contamination de l'environnement par les

poussières, le nettoyage et la désinfection de l'étable sont recommandés pour réduire la charge environnementale causée par les bioaérosols contenant MAP. La méthode la plus efficace pour éliminer MAP contenu dans les poussières est le nettoyage haute pression combiné à une désinfection ou alors associé à un vide sanitaire de 2 semaines (S. Eisenberg et al., 2011). Il est parfois difficile pour les éleveurs de réaliser un nettoyage et une désinfection efficace car cela nécessite l'absence des animaux à l'intérieur du bâtiment. De plus, le vide sanitaire n'est pas une pratique courante en élevage laitier, ce qui diminue la probabilité d'avoir un assainissement complet de l'environnement.

En ce qui concerne les **animaux en post-sevrage**, il est tout aussi important de maintenir des mesures d'hygiène environnementales poussées car la période sensible pour la PTB s'étend jusqu'à 12 mois même si une résistance commence à s'installer à partir de 4 mois. L'alimentation de ces génisses devra également être surveillée puisqu'elle ne doit pas être souillée par des matières fécales. Toutes les mesures qui visent à empêcher ou réduire l'exposition des génisses à du fumier de vaches adultes permettent donc de diminuer le risque d'exposition à MAP (Garry, 2011).

Gestion de l'eau et du pâturage :

Les veaux peuvent se contaminer par tout ce qu'ils ingèrent et qui a été en contact avec des matières fécales contenant MAP. **L'eau peut donc être une source de contamination** si des fèces d'adultes sont présentes dans les abreuvoirs par exemple. Le bacille paratuberculeux étant particulièrement résistant dans l'environnement, il peut également survivre un long moment dans l'eau. En effet, il est capable de persister dans l'eau entre 36 et 48 semaines en fonction de l'exposition à la lumière. On retrouve également la bactérie dans les sédiments aquatiques pendant des périodes allant de 12 à 26 semaines. Cette observation suggère que l'eau pourrait être considérée comme un réservoir de la PTB (Whittington et al., 2005). Partant de ces résultats, il est important d'inclure une surveillance des points d'eau mis à disposition des animaux pendant leur période sensible. Il faudra également tenir compte de la source d'eau qui alimente des abreuvoirs des jeunes animaux, afin qu'elle ne soit pas contaminée en amont par les matières fécales.

Il est possible que les veaux aient accès à un espace extérieur ou à une pâture. Par conséquent, il est important que ces zones n'aient pas été pâturées par des animaux excréteurs de MAP.

Une étude sur la survie de MAP dans le milieu extérieur a réussi à retrouver la bactérie après 55 semaines dans des matières fécales. En ce qui concerne la survie de MAP dans le sol d'un espace de pâture, la bactérie ne survit que 12 semaines. Bien que ce délai soit inférieur à celui de la survie dans les matières fécales, il reste important et explique pourquoi il est nécessaire de ne pas laisser les veaux pâturer sur des zones de pâturage déjà utilisées par des adultes (Whittington et al., 2005).

3.2.3. Gestion des risques de contamination ou recontamination venant de l'extérieur.

Dès lors que toutes les mesures de gestion du troupeau sont définies pour minimiser le risque de contamination des animaux sensibles, il est impératif d'empêcher l'introduction de bêtes infectées par MAP. Pour assurer le remplacement du troupeau sans risquer d'augmenter la prévalence de PTB, deux alternatives peuvent être envisagées.

La meilleure d'entre elles est d'assurer un renouvellement du cheptel uniquement en interne, c'est-à-dire obtenir un nombre suffisant de génisses pour assurer l'auto-renouvellement du troupeau. Cette alternative nécessite un taux de réforme minimum et un taux de remplacement suffisant pour compenser. Cette option n'est cependant pas envisageable dans certaines exploitations. C'est dans ce contexte là que le remplacement des animaux de réforme nécessite l'achat d'animaux provenant d'exploitations extérieures. Cependant, ces achats peuvent mener à l'introduction d'animaux positifs à MAP malgré que ceux-ci aient été testés négatifs. Il est primordial de garder à l'esprit chacune des limites des tests diagnostiques utilisés actuellement pour le dépistage individuel d'un animal (Garry, 2011). En effet, un test d'achat individuel dont le résultat est positif permet à l'éleveur de prévenir l'introduction d'un animal atteint de PTB. Cependant un test négatif ne garantit pas avec certitude que l'animal n'est pas atteint de la maladie, du fait de la longue période d'incubation, ce qui entraîne un nombre important de faux négatifs (Barkema et al., 2018).

Des programmes de contrôle de la PTB ont été élaborés pour classer les troupeaux selon leur statut infectieux, ce qui permet d'avoir des sources fiables d'animaux indemnes lorsque le transfert d'animaux d'un troupeau à l'autre doit être effectué. Il existe différents programmes

de surveillance de la maladie de Johne. Une étude a cherché à comparer plusieurs programmes de surveillance au programme néerlandais (Weber et al., 2004). Celui-ci consistait en un premier test du troupeau à l'aide d'un ELISA effectué sur tous les animaux du troupeau de plus de 3 ans, puis en un second test de culture fécale groupée à effectuer une fois par an pendant 5 ans sur tous les animaux du troupeau ayant plus de 2 ans. Si tous les tests réalisés sont négatifs pendant ces 5 ans, alors le troupeau peut avoir le statut « MAP-free ». Cependant, après étude de ce programme, il s'est avéré que 11% des troupeaux avec ce statut n'étaient pas indemnes de PTB. Ces troupeaux obtiennent alors le statut « faible risque de MAP ». Un des programmes comparatifs de cette même étude se révèle être plus attractif car il permet l'obtention du statut « MAP-free » après quatre tests sur le troupeau. En effet, tous les deux ans, deux tests en série sont réalisés sur tous les bovins de plus de 2 ans via une culture fécale groupée, suivie d'une culture fécale individuelle des groupes dont la culture précédente était positive. Ce programme s'est avéré plus avantageux d'un point de vue économique. Le taux d'animaux positif nécessaire pour l'obtention du statut « MAP-free » est plus faible comparé au modèle néerlandais (Weber et al., 2004).

L'ARSIA émet également des recommandations pour limiter les sources de contamination venant de l'extérieur (ARSIA, 2018). Les achats de bovins doivent être évités même si un « kit d'achat » est réalisé sur les animaux. Celui-ci ne comprend qu'un test ELISA sur prélèvement sanguin ; or ce test ne garantit pas qu'un animal ne soit pas infecté par MAP lorsque le résultat est négatif. Une répétition de tests ELISA avec réalisation d'un test PCR en parallèle assure une meilleure fiabilité des résultats. L'achat de colostrum fait également l'objet de recommandations puisqu'il fait partie des substrats contaminants pour le veau. Il convient de ne pas acheter du colostrum provenant de fermes qui ne sont pas indemnes de PTB.

Un autre point sur lequel l'ARSIA insiste est la surveillance de la contamination provenant de la faune sauvage (ARSIA, 2018). En effet, de nombreux ruminants sauvages sont sensibles à MAP et développent une PTB (Jones et al., 2020). Cependant, comme déjà évoqué, aucune preuve de transmission entre les bovins domestiques et les ruminants de la faune sauvage n'a pu être démontrée (Pavlik et al., 2000 ; Rangel et al., 2015). Il existe néanmoins une possibilité de transmission inter-espèces entre les bovins et les ovins domestiques (chèvre et brebis) si ces deux espèces se retrouvent en contact sur une même pâture par exemple (Muskens et al., 2001 ; Barrett et al., 2011). Il convient donc de rester prudent concernant cette possibilité de

transmission. Mais partant du principe que les animaux les plus sensibles ne se retrouvent pas en pâture pendant la fenêtre de contamination, le risque de transmission est donc relativement faible.

3.2.4. Efficacité et pertinence de la vaccination.

La vaccination fait partie des multiples outils qui peuvent être utilisés dans un plan de lutte pour de nombreuses maladies infectieuses collectives. En ce qui concerne la PTB, il existe actuellement des vaccins inactivés comme le SILIRIUM[®] (CZ Veterinaria, SA, Porriño, Espagne) produit en Espagne et importé dans d'autres pays européens et le MYCOPAR[®] (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA) seul vaccin autorisé aux Etats-Unis. Il existe également des vaccins sous-unitaires, mais aucun d'entre eux n'est utilisé chez les bovins à cause de leur manque d'efficacité (Barkema et al., 2018 ; Patton, 2011).

En Belgique, la vaccination contre la PTB bovine n'est pas pratiquée, car aucun de ces vaccins n'est autorisé sur le territoire. Ceci s'explique par le fait qu'il est impossible après vaccination de faire la différence entre un animal vacciné ou un animal infecté lorsqu'un test ELISA est effectué. Le seul moyen de les différencier est la mise en évidence directement de MAP ou l'utilisation d'un vaccin DIVA (Differentiation of infected and vaccinated animals), mais aucun n'existe à l'heure actuelle.

Un autre inconvénient est que les vaccins contre la PTB bovine interfèreraient avec les tests intradermiques de tuberculination (seul test disponible pour la détection de la tuberculose bovine) (Barkema et al., 2018). Cependant, des essais expérimentaux de terrain sur des bovins vaccinés avec le SILIRIUM[®] ont montré que moins de 0,5% de ces animaux développeraient un problème d'interférence lorsqu'un test intradermique de tuberculination est effectué (Bastida and Juste, 2011). Il existe également un nouveau test de la tuberculose qui utilise la libération d'interféron gamma, le test ENFERPLEX[™] TB, qui permettrait de différencier les bovins vaccinés contre MAP et les animaux positifs à la tuberculose (Barry et al., 2011). Cependant, des améliorations sont encore nécessaires pour éliminer tout risque d'interférence occasionnelle.

La dernière explication du non-usage des vaccins contre la PTB sur le sol belge réside sur l'efficacité de ceux-ci. Bien qu'ils soient efficaces pour réduire les signes cliniques et retarder

leur apparition, ils ne le sont pas pour assainir un troupeau ou pour protéger contre l'infection (ARSIA, 2018 ; Barkema et al., 2018). Malgré ce manque d'efficacité, l'utilisation d'un vaccin contre la PTB bovine connaît tout de même quelques avantages.

Les vaccins disponibles sur le marché assurent une réduction partielle de l'excrétion de MAP, prolongent la phase latente des animaux infectés et ralentissent la progression de la maladie (Barkema et al., 2018). En effet, une étude sur le vaccin SILIRIUM[®] (Alonso-Hearn et al., 2012) réalisée dans des troupeaux atteints de PTB au Pays Basque, a démontré que 28% des bovins vaccinés présentaient une diarrhée persistante et une perte de poids au moment de l'abattage contre 39% chez les animaux non vaccinés. Pour ce qui est des lésions intestinales associées à la PTB, 49% des animaux vaccinés présentaient ces lésions et 63% des animaux non vaccinés. En ce qui concerne l'âge d'abattage, il est défini en fonction du moment où la baisse de production laitière était trop importante et lors de l'apparition des signes cliniques de la PTB. Chez les animaux vaccinés, aucun d'entre eux ne sera abattu avant 2,5 ans, alors que 13% des non vaccinés du même âge le sont. En moyenne, les animaux vaccinés sont envoyés à l'abattoir entre 4,5 et 5 ans, alors que ceux qui ne sont pas vaccinés avaient entre 3 et 4,5 ans. Ces données nous permettent de mettre en évidence la capacité du vaccin à ralentir le développement de la PTB chez des animaux atteints, et par la même occasion, de prolonger la vie productive de ceux-ci. Ce vaccin aurait donc un effet thérapeutique plutôt que préventif.

Un autre effet intéressant à signaler : les vaches vaccinées sont 45% moins excrétrices que celles qui ne sont pas vaccinées (Alonso-Hearn et al., 2012). De ce fait, les bêtes vaccinées participeraient donc à diminuer la charge bactérienne ambiante au sein des exploitations laitières. Il pourrait donc être envisageable de combiner la vaccination à toutes les autres mesures de biosécurité dans un élevage atteint, dans l'élaboration d'un plan de lutte. Une méta-analyse (Bastida and Juste, 2011) des différentes études sur la vaccination contre MAP met en avant un « effet positif général de la vaccination ». En effet, nous remarquons une réduction de minimum 50 % de la quantité de MAP isolées sur les animaux vaccinés. Ceci appuie de nouveau l'utilité de la vaccination dans la réduction de la charge bactérienne contaminante dans l'environnement.

Une autre étude compare les effets du vaccin SILIRIUM[®] aux mesures de testage et abattage en ferme sur une période de deux à quatre ans après la mise en place du programme (Juste

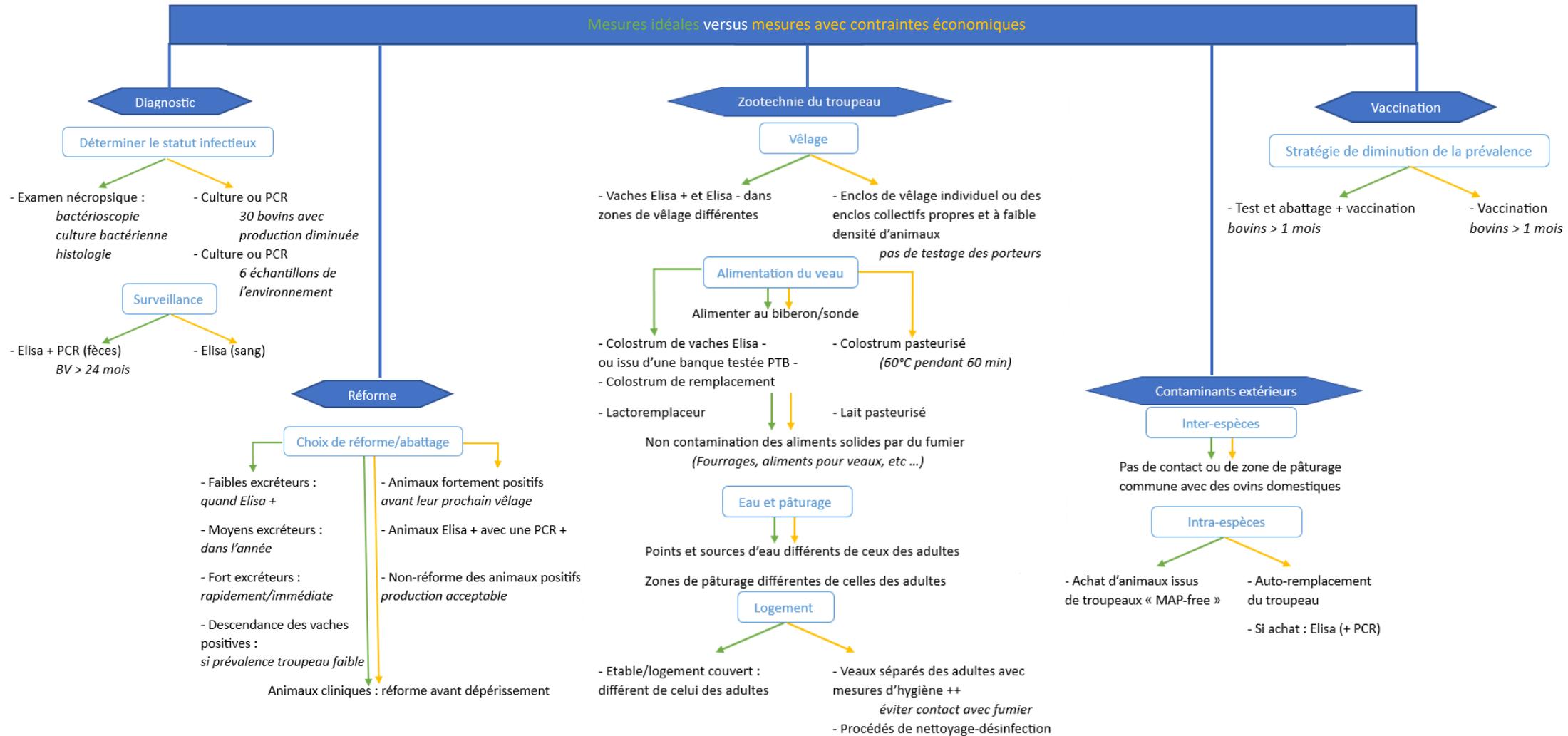
et al., 2009). Celle-ci compare dans un premier temps la fréquence d'excrétion fécale avant et après la mise en place de l'une ou l'autre mesure (vaccination ou test et abattage). On observe que l'excrétion fécale diminue de 86% par test PCR et de 68% par culture après vaccination contre une diminution de 60% par PCR et 46% par culture après une campagne de test et abattage. Cette première comparaison met de nouveau en avant la capacité du vaccin à réduire l'excrétion de MAP par les animaux atteints tout en démontrant que la vaccination serait donc un meilleur moyen que les mesures de test et d'abattage pour réduire la pression d'infection dans un troupeau.

Cette même étude (Juste et al., 2009) compare également les productions laitières des vaches avant et après l'une des deux mesures. Sur une production laitière annuelle, les vaches vaccinées voient leur production augmenter de 2,73% par an, soit de 257L alors que les animaux soumis aux mesures de test et d'abattage ont une production annuelle diminuée de 1,80% soit 186 L. Lorsque l'on s'intéresse à la production journalière, en post-vaccination elle est 3,92% supérieure à celle avant la vaccination. Pour ce qui est du programme de testage et d'abattage, la production quotidienne est réduite de 0,67%. Ces nouvelles données sont donc en faveur d'un ralentissement de l'évolution de la PTB, permettant de prolonger la vie productive des vaches vaccinées.

Face à ces données, nous observons que la réduction de l'excrétion de MAP peut être réalisée aussi bien par la vaccination que par des campagnes de test et d'abattage. Néanmoins, la vaccination semble être la mesure la plus rentable et la plus durable puisqu'elle ne nécessite qu'une seule dose par animal et qu'elle permet également d'augmenter la vie productive. Prenant en compte que l'éradication de MAP dans une exploitation est quelque chose de délicat, voire d'inenvisageable, la stratégie vaccinale pourrait être une des solutions qui permettrait de gérer l'épidémiologie de la PTB.

Figure 5 : Stratégies de luttres contre la Paratuberculose à travers 5 axes :

le diagnostic, la réforme, la zootechnie du troupeau, les contaminations extérieures et la vaccination



4. Perspectives et conclusion :

La PTB bovine est une maladie infectieuse qui mérite une attention toute particulière et une gestion globale au sein des troupeaux atteints. En effet, il est prétentieux d'espérer une éradication de celle-ci dans un troupeau où MAP est présente. La principale difficulté que rencontre le vétérinaire en charge des exploitations positives sera de trouver un équilibre entre des mesures efficaces et réalisables par l'éleveur. Il est aussi nécessaire de maintenir la motivation et la volonté du fermier sur le long terme car les mesures à prendre seront sur des périodes conséquentes.

L'éleveur doit donc mettre en œuvre une série de mesures qui lui permettront de diminuer la prévalence dans son troupeau afin que les pertes associées à la pathologie soient minimisées. La première étape, et non des moindres, consiste à obtenir le statut infectieux du troupeau et à identifier les animaux atteints. Ces résultats seront suivis d'une décision de maintenir ou de réformer les bêtes atteintes. En parallèle, d'importantes stratégies zootechniques sont élaborées pour diminuer le risque de transmission de MAP aux animaux les plus susceptibles d'être infectés. La vaccination pourrait accompagner ces mesures car ses effets sont positifs malgré son inefficacité à prévenir l'infection.

Une des difficultés de cette maladie est la longue période de latence qui nuit au diagnostic précoce des individus porteurs. Pourtant, une étude réalisée en 2012 (Kawaji et al., 2012) a réussi à mettre en évidence une production d'anticorps spécifiques de MAP dans les 30 semaines suivant l'infection. Cette réponse immune humorale précoce des bovins est dirigée contre des protéines recombinantes de MAP qui s'expriment lorsque la bactérie est en situation de stress. Ces 11 gènes de MAP pourraient être utilisés dans de nouveaux tests Elisa afin de pouvoir détecter plus précocement les individus atteints de PTB. Cependant, de plus amples études sont nécessaires pour comprendre comment ces protéines sont exprimées et régulées in vivo.

Un autre test pourrait être utilisé pour mettre en évidence une infection précoce, celui de détection de l'IFN- γ . En effet, cette réponse commence dès 2 mois après inoculation, culmine à 4 mois et se prolonge jusqu'à 6 mois après l'infection (Mortier et al., 2015). Le seul désavantage de ce test est qu'il n'indique qu'une potentielle exposition avec MAP et ne sait

donc pas distinguer un veau infecté d'un veau exposé. L'excrétion fécale fait aussi partie des événements précoces et pourrait être utilisée dans la détection des jeunes animaux atteints. La culture fécale peut devenir positive à partir de 2 semaines après inoculation. Il semblerait que la période où l'excrétion serait la plus importante se situe dans les 6 premiers mois suivant l'infection (Mortier et al., 2015). Ces tests précoces sur les jeunes animaux pourraient, en les combinant, augmenter la sensibilité des résultats des tests diagnostiques lors d'une campagne de dépistage dans un troupeau.

Un autre volet à envisager dans la lutte contre la PTB est celui de la génétique. Il semblerait qu'il existe une héritabilité en ce qui concerne la sensibilité ou la résistance dans l'infection à MAP chez les bovins (Mortier et al., 2015). L'héritabilité de la résistance à la PTB varierait de 9% à 12% (Kirkpatrick and Shook, 2011) ou même de 8% à 27% dans d'autres études (Zare et al., 2014). Les valeurs d'héritabilité étant non nulles, cela confirme bien que la sensibilité ou la résistance à MAP chez les bovins est influencée par la génétique.

De nombreux gènes ont été identifiés comme étant associés à la susceptibilité à MAP en fonction de leur polymorphisme (Kirkpatrick and Shook, 2011). Cette susceptibilité serait multigénique. On y retrouve par exemple le gène CARD15 (Pinedo et al., 2009), qui a également été identifié chez l'homme atteint de la maladie de Crohn. Certains polymorphismes des gènes codant pour les Toll Like Receptor (TLR) 1, 2 et 4 (Koets et al., 2010) (Mucha et al., 2009) et des récepteurs alpha de l'interleukine-10 peuvent également être associés à une sensibilité accrue pour la PTB bovine.

Ces informations nous permettent de donner une prédiction génomique du profil génétique relatif à la susceptibilité de développer la PTB. Cela permet d'informer l'éleveur sur les bêtes les plus susceptibles d'être infectées si elles entrent en contact avec MAP. En plus de cela, il pourrait donc être possible à l'avenir de sélectionner des individus sur base de leur résistance à la PTB. Des études supplémentaires sont encore nécessaires avant de pouvoir inclure ce type de sélection dans les programmes de lutte contre la PTB.

Bibliographie :

- Alonso-Hearn, M., Molina, E., Geijo, M., Vazquez, P., Sevilla, I.A., Garrido, J.M., Juste, R.A., 2012. Immunization of adult dairy cattle with a new heat-killed vaccine is associated with longer productive life prior to cows being sent to slaughter with suspected paratuberculosis. *J. Dairy Sci.* 95, 618–629. doi:10.3168/jds.2009-2860
- Ayele, W.Y., Bartos, M., Svastova, P., Pavlik, I., 2004. Distribution of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in organs of naturally infected bull-calves and breeding bulls. *Vet. Microbiol.* 103, 209–217. doi:10.1016/j.vetmic.2004.07.011
- Barkema, H.W., Orsel, K., Nielsen, S.S., Koets, A.P., Rutten, V.P.M.G., Bannantine, J.P., Keefe, G.P., Kelton, D.F., Wells, S.J., Whittington, R.J., Mackintosh, C.G., Manning, E.J., Weber, M.F., Heuer, C., Forde, T.L., Ritter, C., Roche, S., Corbett, C.S., Wolf, R., Griebel, P.J., Kastelic, J.P., De Buck, J., 2018. Knowledge gaps that hamper prevention and control of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection. *Transbound. Emerg. Dis.* 65 Suppl 1, 125–148. doi:10.1111/tbed.12723
- Barrett, D.J., Mee, J.F., Mullowney, P., Good, M., McGrath, G., Clegg, T., More, S.J., 2011. Risk factors associated with Johne's disease test status in dairy herds in Ireland. *Vet. Rec.* 168, 410. doi:10.1136/vr.c6866
- Barry, C., Corbett, D., Bakker, D., Andersen, P., McNair, J., Strain, S., 2011. The Effect of *Mycobacterium avium* Complex Infections on Routine *Mycobacterium bovis* Diagnostic Tests. *Vet. Med. Int.* 2011, 145092. doi:10.4061/2011/145092
- Bastida, F., Juste, R.A., 2011. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. *J. Immune Based Ther. Vaccines* 9, 8. doi:10.1186/1476-8518-9-8
- Caldeira, J.L.A., Faria, A.C.S., Diaz-Miranda, E.A., Zilch, T.J., da Costa Caliman, S.L., Okano, D.S., Guimarães, J.D., Pena, J.L., Barbosa, W.F., Junior, A.S., Chang, Y.-F., Moreira, M.A.S., 2021. Interaction of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis with bovine sperm. *Theriogenology* 161, 228–236. doi:10.1016/j.theriogenology.2020.12.007
- Camanes, G., Joly, A., Fourichon, C., Ben Romdhane, R., Ezanno, P., 2018. Control measures to prevent the increase of paratuberculosis prevalence in dairy cattle herds: an individual-based modelling approach. *Vet. Res.* 49, 60. doi:10.1186/s13567-018-0557-3
- Chapter 1 - Alimentary System | Elsevier Enhanced Reader [WWW Document], n.d. doi:10.1016/B978-0-7020-5318-4.00007-3
- Clarke, C.J., 1997. The pathology and pathogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. *J. Comp. Pathol.* 116, 217–261. doi:10.1016/s0021-9975(97)80001-1
- Collins, M.T., 2011. Diagnosis of paratuberculosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27, 581–591, vi. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.013
- Collins, M.T., Eggleston, V., Manning, E.J.B., 2010. Successful control of Johne's disease in nine dairy herds: results of a six-year field trial. *J. Dairy Sci.* 93, 1638–1643. doi:10.3168/jds.2009-2664
- Dow, C., Alvarez, B., 2022. *Mycobacterium paratuberculosis* zoonosis is a One Health emergency. *EcoHealth* 19. doi:10.1007/s10393-022-01602-x
- Eisenberg, S., Nielen, M., Hoeboer, J., Bouman, M., Heederik, D., Koets, A., 2011. Papers: *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in bioaerosols after depopulation and cleaning of two cattle barns. *Vet. Rec.* 168, 587. doi:10.1136/vr.d1091
- Eisenberg, S.W.F., Koets, A.P., Nielen, M., Heederik, D., Mortier, R., De Buck, J., Orsel, K., 2011. Intestinal infection following aerosol challenge of calves with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Vet. Res.* 42, 117. doi:10.1186/1297-9716-42-117
- Eisenberg, S.W.F., Nielen, M., Hoeboer, J., Rutten, V., Heederik, D., Koets, A.P., 2012. Environmental contamination with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis within and around a dairy barn under experimental conditions. *J. Dairy Sci.* 95, 6477–6482. doi:10.3168/jds.2012-5548

- Eisenberg, S.W.F., Nielen, M., Santema, W., Houwers, D.J., Heederik, D., Koets, A.P., 2010. Detection of spatial and temporal spread of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in the environment of a cattle farm through bio-aerosols. *Vet. Microbiol.* 143, 284–292. doi:10.1016/j.vetmic.2009.11.033
- Garcia-Ispuerto, I., López-Gatius, F., 2016. Early Foetal Loss Correlates Positively with Seroconversion against *Mycobacterium avium* *paratuberculosis* in High-Producing Dairy Cows. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtthg.* 51, 227–231. doi:10.1111/rda.12670
- Garry, F., 2011. Control of paratuberculosis in dairy herds. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27, 599–607, vii. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.006
- Gelberg, H.B., 2017. Chapter 7 - Alimentary System and the Peritoneum, Omentum, Mesentery, and Peritoneal Cavity¹, in: Zachary, J.F. (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition)*. Mosby, pp. 324-411.e1. doi:10.1016/B978-0-323-35775-3.00007-2
- Gilardoni, L.R., Paolicchi, F.A., Mundo, S.L., 2012. Bovine paratuberculosis: a review of the advantages and disadvantages of different diagnostic tests. *Rev. Argent. Microbiol.* 44, 201–215.
- Givens, M.D., 2018. Review: Risks of disease transmission through semen in cattle. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 12, s165–s171. doi:10.1017/S1751731118000708
- Godden, S., McMartin, S., Feirtag, J., Stabel, J., Bey, R., Goyal, S., Metzger, L., Fetrow, J., Wells, S., Chester-Jones, H., 2006. Heat-Treatment of Bovine Colostrum. II: Effects of Heating Duration on Pathogen Viability and Immunoglobulin G. *J. Dairy Sci.* 89, 3476–3483. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72386-4
- Johnson, J.L., Godden, S.M., Molitor, T., Ames, T., Hagman, D., 2007. Effects of feeding heat-treated colostrum on passive transfer of immune and nutritional parameters in neonatal dairy calves. *J. Dairy Sci.* 90, 5189–5198. doi:10.3168/jds.2007-0219
- Jones, S.L., Fecteau, G., Hullinger, P.J., Bickett-Weddle, D.A., St. Jean, G., Nichols, S., Maclachlan, N.J., Mayo, C.E., Walz, P., Buczinski, S., Garry, F., McConnel, C., Francoz, D., Desrochers, A., Sweeney, R.W., Halland, S.K., Sager, R.B., Smith, B.P., Barton, M.H., Easley, J., Blikslager, A.T., Hollowell, G.D., Gonzalez, L.M., Hart, K.A., Davis, J.L., Pusterla, N., Marshall, J.F., Hall, T.L., Sanchez, C., Callan, R.J., Browne, N., Uzal, F.A., 2020. Diseases of the Alimentary Tract, in: *Large Animal Internal Medicine*. Elsevier, pp. 702-920.e35. doi:10.1016/B978-0-323-55445-9.00032-X
- Juste, R.A., Alonso-Hearn, M., Molina, E., Geijo, M., Vazquez, P., Sevilla, I.A., Garrido, J.M., 2009. Significant reduction in bacterial shedding and improvement in milk production in dairy farms after the use of a new inactivated paratuberculosis vaccine in a field trial. *BMC Res. Notes* 2, 233. doi:10.1186/1756-0500-2-233
- Kawaji, S., Nagata, R., Whittington, R.J., Mori, Y., 2012. Detection of antibody responses against *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* stress-associated proteins within 30 weeks after infection in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 150, 101–111. doi:10.1016/j.vetimm.2012.09.003
- Khol, J.L., Kralik, P., Slana, I., Beran, V., Aurich, C., Baumgartner, W., Pavlik, I., 2010. Consecutive Excretion of *Mycobacterium avium* Subspecies *paratuberculosis* in Semen of a Breeding Bull Compared to the Distribution in Feces, Tissue and Blood by IS900 and F57 Quantitative Real-Time PCR and Culture Examinations. *J. Vet. Med. Sci.* 72, 1283–1288. doi:10.1292/jvms.10-0052
- Kirkpatrick, B.W., Shook, G.E., 2011. Genetic Susceptibility to Paratuberculosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, *Johne's Disease* 27, 559–571. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.003
- Koets, A., Santema, W., Mertens, H., Oostenrijk, D., Keestra, M., Overdijk, M., Labouriau, R., Franken, P., Frijters, A., Nielen, M., Rutten, V., 2010. Susceptibility to paratuberculosis infection in cattle is associated with single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor 2 which modulate immune responses against *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Prev. Vet. Med., SVEPM* 2009 93, 305–315. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.11.008

- Kopecna, M., Trcka, I., Lamka, J., Moravkova, M., Koubek, P., Heroldová, M., Mrlík, V., Kralova, A., Pavlik, I., 2013. The wildlife hosts of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in the Czech Republic during the years 2002-2007. *Veterinární Medicína* 53, 420-426. doi:10.17221/1931-VETMED
- Kudahl, A.B., Nielsen, S.S., Østergaard, S., 2008. Economy, Efficacy, and Feasibility of a Risk-Based Control Program Against Paratuberculosis. *J. Dairy Sci.* 91, 4599–4609. doi:10.3168/jds.2008-1257
- Kuenstner, L., Kuenstner, J.T., 2021. *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in the Food Supply: A Public Health Issue. *Front. Public Health* 9, 647448. doi:10.3389/fpubh.2021.647448
- Livret-paratub-FR.pdf, n.d.
- Livret-paratub-FR.pdf, n.d.
- Lombard, J.E., 2011. Epidemiology and economics of paratuberculosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27, 525–535, v. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.012
- McMartin, S., Godden, S., Metzger, L., Feirtag, J., Bey, R., Stabel, J., Goyal, S., Fetrow, J., Wells, S., Chester-Jones, H., 2006. Heat treatment of bovine colostrum. I: effects of temperature on viscosity and immunoglobulin G level. *J. Dairy Sci.* 89, 2110–2118. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72281-0
- Mortier, R.A.R., Barkema, H.W., De Buck, J., 2015. Susceptibility to and diagnosis of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in dairy calves: A review. *Prev. Vet. Med.* 121, 189–198. doi:10.1016/j.prevetmed.2015.08.011
- Mucha, R., Bhide, M.R., Chakurkar, E.B., Novak, M., Mikula, I., 2009. Toll-like receptors TLR1, TLR2 and TLR4 gene mutations and natural resistance to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 381–388. doi:10.1016/j.vetimm.2008.12.007
- Münster, P., Völkel, I., Wemheuer, W., Schwarz, D., Döring, S., Czerny, C.-P., 2013. A Longitudinal Study to Characterize the Distribution Patterns of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in Semen, Blood and Faeces of a Naturally Infected Bull by IS 900 Semi-Nested and Quantitative Real-Time PCR. *Transbound. Emerg. Dis.* 60, 175–187. doi:10.1111/j.1865-1682.2012.01336.x
- Muskens, J., Bakker, D., de Boer, J., van Keulen, L., 2001. Paratuberculosis in sheep: its possible role in the epidemiology of paratuberculosis in cattle. *Vet. Microbiol.* 78, 101–109. doi:10.1016/s0378-1135(00)00281-9
- Nielsen, S.S., Toft, N., 2009. A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. *Prev. Vet. Med.* 88, 1–14. doi:10.1016/j.prevetmed.2008.07.003
- Patton, E.A., 2011. Paratuberculosis vaccination. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27, 573–580, vi. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.004
- Pavlik, I., Bartl, J., Dvorska, L., Svastova, P., du Maine, R., Machackova, M., Yayo Ayele, W., Horvathova, A., 2000. Epidemiology of paratuberculosis in wild ruminants studied by restriction fragment length polymorphism in the Czech Republic during the period 1995-1998. *Vet. Microbiol.* 77, 231–251. doi:10.1016/s0378-1135(00)00309-6
- Pinedo, P.J., Buergelt, C.D., Donovan, G.A., Melendez, P., Morel, L., Wu, R., Langae, T.Y., Rae, D.O., 2009. Association between CARD15/NOD2 gene polymorphisms and paratuberculosis infection in cattle. *Vet. Microbiol.* 134, 346–352. doi:10.1016/j.vetmic.2008.09.052
- Pithua, P., Godden, S.M., Wells, S.J., Oakes, M.J., 2009. Efficacy of feeding plasma-derived commercial colostrum replacer for the prevention of transmission of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Holstein calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 1167–1176. doi:10.2460/javma.234.9.1167
- Pribylova, R., Slana, I., Cech, S., Kralova, A., Pavlik, I., 2013. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* Detected in the Reproductive Tract of Cows from an Infected Herd. *Reprod. Domest. Anim.* 48, 790–794. doi:10.1111/rda.12163
- RA-2021-FR.pdf, n.d.

- Rangel, S.J., Paré, J., Doré, E., Arango, J.C., Côté, G., Buczinski, S., Labrecque, O., Fairbrother, J.H., Roy, J.P., Wellemans, V., Fecteau, G., 2015. A systematic review of risk factors associated with the introduction of *Mycobacterium avium* spp. paratuberculosis (MAP) into dairy herds. *Can. Vet. J.* 56, 169–177.
- Seitz, S.E., Heider, L.E., Heuston, W.D., Bech-Nielsen, S., Rings, D.M., Spangler, L., 1989. Bovine fetal infection with *Mycobacterium paratuberculosis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 194, 1423–1426.
- Stabel, J.R., Bradner, L., Robbe-Austerman, S., Beitz, D.C., 2014. Clinical disease and stage of lactation influence shedding of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis into milk and colostrum of naturally infected dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 6296–6304. doi:10.3168/jds.2014-8204
- Steuer, P., Tejada, C., Moroni, M., Verdugo, C., Collins, M.T., Salgado, M., 2021. Attempted Control of Paratuberculosis in Dairy Calves by Only Changing the Quality of Milk Fed to Calves. *Animals* 11, 2569. doi:10.3390/ani11092569
- Stevenson, K., Alvarez, J., Bakker, D., Biet, F., de Juan, L., Denham, S., Dimareli, Z., Dohmann, K., Gerlach, G., Heron, I., Kopecna, M., May, L., Pavlik, I., Sharp, J., Thibault, V., Willemsen, P., Zadoks, R., Greig, A., 2009. Occurrence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis across host species and European countries with evidence for transmission between wildlife and domestic ruminants. *BMC Microbiol.* 9, 212. doi:10.1186/1471-2180-9-212
- Sweeney, R.W., 2011. Pathogenesis of paratuberculosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27, 537–546, v. doi:10.1016/j.cvfa.2011.07.001
- Sweeney, R.W., 1996. Transmission of Paratuberculosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 12, 305–312. doi:10.1016/S0749-0720(15)30408-4
- Sweeney, R.W., Whitlock, R.H., Rosenberger, A.E., 1992. *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J. Clin. Microbiol.* 30, 166–171. doi:10.1128/jcm.30.1.166-171.1992
- Sweeney, R.W., Whitlock, R.H., Rosenberger, A.E., 1992. *Mycobacterium paratuberculosis* isolated from fetuses of infected cows not manifesting signs of the disease. *Am. J. Vet. Res.* 53, 477–480.
- Waddell, L.A., Rajić, A., Sargeant, J., Harris, J., Amezcua, R., Downey, L., Read, S., McEwen, S.A., 2008. The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* spp. paratuberculosis: a systematic review. *Can. J. Public Health Rev. Can. Sante Publique* 99, 145–155. doi:10.1007/BF03405464
- Weber, M.F., Groenendaal, H., van Roermund, H.J.W., Nielen, M., 2004. Simulation of alternatives for the Dutch Johne's disease certification-and-monitoring program. *Prev. Vet. Med.* 62, 1–17. doi:10.1016/j.prevetmed.2003.11.006
- Whittington, R.J., Marsh, I.B., Reddacliff, L.A., 2005. Survival of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in dam water and sediment. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 5304–5308. doi:10.1128/AEM.71.9.5304-5308.2005
- Whittington, R.J., Windsor, P.A., 2009. In utero infection of cattle with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: A critical review and meta-analysis. *Vet. J.* 179, 60–69. doi:10.1016/j.tvjl.2007.08.023
- Windsor, P.A., Whittington, R.J., 2010. Evidence for age susceptibility of cattle to Johne's disease. *Vet. J.* 184, 37–44. doi:10.1016/j.tvjl.2009.01.007
- Wiszniewska-Łaszczych, A., Liedtke, K.G., Sztejn, J.M., Lachowicz, T., 2020. The Effect of *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis Infection on the Productivity of Cows in Two Dairy Herds with a Low Seroprevalence of Paratuberculosis. *Anim. Open Access J. MDPI* 10, 490. doi:10.3390/ani10030490
- Zare, Y., Shook, G.E., Collins, M.T., Kirkpatrick, B.W., 2014. Short communication: Heritability estimates for susceptibility to *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection defined by ELISA and fecal culture test results in Jersey cattle. *J. Dairy Sci.* 97, 4562–4567. doi:10.3168/jds.2013-7426