

les agents pathogènes respiratoires des bronchopneumonies infectieuses

Sébastien Assié

Oniris,
Département Santé des Animaux
d'Élevage et Santé Publique,
44307 Nantes

Objectifs pédagogiques

- Recenser et comprendre le mode d'action des principaux agents pathogènes associés aux bronchopneumonies infectieuses (BPI).
- Identifier les agents pathogènes majeurs des BPI et comprendre leurs associations possibles avec les autres agents recensés.

Essentiel

- Les principaux agents pathogènes majeurs dans les BPI sont *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*), le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB), et *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*).
- Les principaux supports du pouvoir pathogène intrinsèque des agents pathogènes majeurs sont connus.

des veaux et des jeunes bovins

Cet article fait le point des connaissances actuelles sur les agents pathogènes des bronchopneumonies infectieuses des jeunes animaux.

Les bronchopneumonies infectieuses (BPI) sont des affections fréquentes, occasionnant des pertes économiques élevées [10, 24]. Selon la gravité de la situation et selon le système d'exploitation, ces maladies entraînent, par exemple, une diminution de 11 à 26 p. cent du revenu des exploitations de jeunes bovins en Pays de la Loire [6].

- Bien que toutes les catégories d'animaux puissent être affectées, les jeunes animaux (veaux de boucherie notamment, ou jeunes bovins - JB -) sont les plus fréquemment atteints. Dans une étude conduite en atelier d'engraissement français, la fréquence des JB affectés par les BPI atteint 18 p. cent [5].
- Les effets combinés de caractéristiques prédisposantes ou favorisantes de l'animal ou de l'environnement où il vit (facteurs de risque) avec une ou plusieurs infections virales et/ou bactériennes sont habituellement nécessaires pour que les manifestations cliniques des BPI soient observées [46].

IMAGE D'ENSEMBLE DES AGENTS PATHOGÈNES DES BPI DES VEAUX ET DES JEUNES BOVINS

- Les agents pathogènes :
 - sont nombreux ;
 - ont des pouvoirs pathogènes variables souvent peu accentués ;
 - agissent souvent à plusieurs de manière séquentielle (se succèdent dans le temps), et en synergie [49].
 - La nature des agents intervenant au cours d'un épisode clinique évolue dans le temps, une intervention successive des agents est classiquement décrite.
- Les virus respiratoires sont souvent présents transitoirement les 7 premiers jours de la maladie, tandis que les bactéries compliquent les infections virales primaires. Cependant, certaines souches de *Mannheimia haemolytica* ou de *Mycoplasma*

bovis par exemple, peuvent aussi, dans certains cas, initier des BPI.

- Dans la plupart des cas, les agents causaux des bronchopneumonies agissent en association et unissent leurs pouvoirs pathogènes. L'action conjointe de ces agents est alors synergique sur le plan pathogène. La fréquence de ces associations est sûrement sous-estimée. On met en évidence sur le terrain des associations entre virus, entre virus et bactéries, entre bactéries et mycoplasmes, ou entre bactéries uniquement.

- Les principaux virus associés à ces troubles sont :

- le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB) ;
- l'herpesvirus de la Rhinotrachéite Infectieuse Bovine (BoHV-1) ;
- le virus Parainfluenza de type 3 (PI-3) ;
- le virus de la Maladie des Muqueuses (BVDV) ;
- l'adénovirus de type 3 ;
- le coronavirus bovin.

- Les principales bactéries et mycoplasmes associés aux BPI sont :

- *Mannheimia haemolytica* (anciennement *Pasteurella haemolytica*) ;
- *Pasteurella multocida* ;
- *Histophilus somni* ;
- les mycoplasmes, essentiellement *Mycoplasma bovis* ;
- les salmonelles ;
- *Corynebacterium pyogenes* que l'on retrouve surtout dans les formes chroniques.

- Les études épidémiologiques, et dans une moindre mesure les résultats de laboratoire de diagnostic, nous renseignent sur la prévalence des différents agents pathogènes. *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*), le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB), et *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) sont fréquemment isolés. *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) serait de plus en plus fréquemment mise en évidence lors de BPI graves.

- En se basant sur des études expérimentales, les agents pathogènes peuvent être artificiellement regroupés en agents pathogènes majeurs (la reproduction expérimentale de la maladie est possible et des signes cliniques graves peuvent être observés), ou modérés (ils ont alors souvent un rôle favorisant d'autres infections).

ÉDITION SPÉCIALE

■ Crédit Formation Continue :
0,05 CFC par article

Mannheimia haemolytica (*M. haemolytica*), le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB), le BoHV-1 peuvent, par exemple, être considérés sans trop de discussion possible comme des pathogènes majeurs.

Mycoplasma bovis (*M. bovis*) est souvent aussi considéré comme un agent majeur, même si son rôle dans l'initiation des BPI est encore discuté par certains auteurs.

Le pouvoir pathogène réel des virus ou des bactéries rarement mis en évidence est, sans surprise, le plus souvent méconnu [28].

● Il ne faut pas retenir une image figée de cette liste d'agents pathogènes. Les connaissances progressent et de nouveaux agents pathogènes peuvent être mis en évidence. Un nouvel agent pathogène, l'Influenza de type D (IDV), au pouvoir pathogène, semble-t-il modéré, a ainsi été dernièrement décrit par l'unité de recherche IHAP de l'INRA / ENVT [17].

● Un changement important dans la vision que l'on peut avoir de l'étiologie des BPI a également été permis par les méthodes relevant de la métagénomique, grâce auxquelles le microbiote respiratoire bactérien notamment a été décrit. Les voies respiratoires bovines sont colonisées à la fois par des bactéries pathogènes opportunistes et non pathogènes [32, 36]. L'effet inhibiteur des bactéries non pathogènes sur les bactéries pathogènes opportunistes commensales, combiné aux effets protecteurs du système immunitaire de l'hôte, créent un environnement stable. La multiplication des bactéries pathogènes commensales et la colonisation par des bactéries pathogènes opportunistes étrangères seraient possibles lors de dysbiose (déséquilibre du microbiote) [59]. Le stress ou une infection virale pourrait par exemple, créer ce déséquilibre [2, 43].

LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

● Le virus respiratoire syncytial (VRSB) est un agent étiologique majeur des BPI des jeunes. C'est l'agent viral le plus pathogène et le plus fréquemment impliqué dans ces affections.

● Seul ou en association, il intervient dans l'étiologie des BPI des veaux et de la mise en lot des JB.

Seul, il est responsable aussi d'épisodes de pneumonie virale (pneumonie virale due au VRSB). Il est aussi responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui se manifeste par de l'emphysème et une mort brutale de l'animal.

Encadré 1 - Caractéristiques du VRSB

● Le VRSB est un virus enveloppé dans une membrane lipidique dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte. Cette membrane contient trois glycoprotéines de surface (la glycoprotéine G (G), la protéine de fusion (F) et une petite protéine hydrophobe (SH)).

● G et F sont des antigènes majeurs et ont donc largement été utilisés pour développer des vaccins.

- G est responsable de l'attachement du virus sur le récepteur de la cellule sensible.

- F est responsable de la pénétration du virus dans la cellule par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique. Elle provoque également la for-

mation de syncytia par la fusion des membranes entre la cellule infectée et la cellule adjacente non infectée (en association probable avec G et SH).

● L'enveloppe contient une nucléocapside hélicoïdale qui comprend la nucléoprotéine N, la phosphoprotéine P, une polymérase (L) et l'ARN (donc virus très variable au plan génétique) génomique. Les protéines M et M2 sont présentes dans la matrice du virus (structure qui se situe entre l'enveloppe et la nucléocapside). Le génome viral est un ARN simple brin non segmenté à polarité négative. Ce génome code pour 10 ARNm qui seront traduits en 11 protéines [61].

Étiologie

● Le VRSB a été isolé pour la première fois en 1967 chez un bovin atteint de troubles respiratoires. Le VRSB a été mis en évidence en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Afrique du Nord. En France, la séroprévalence est très élevée : environ 80 p. cent des jeunes adultes ont des anticorps.

Il appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, sous famille des *Pneumovirinae*, genre *Pneumovirus*. C'est un virus à ARN simple brin de polarité négative (**encadré 1**) [61].

● Le VRSB est très peu résistant dans le milieu extérieur (rôle prépondérant des contacts directs dans la transmission et difficultés pour isoler le virus à partir des prélèvements) et très peu résistant aux désinfectants.

Pouvoir pathogène et pathogénie

● Les troubles respiratoires, suite à l'infection par le VRSB, apparaissent essentiellement en automne et en hiver. Ils font suite à une primo-infection (peu de cas après une réinfection ; le pic d'incidence est dans les premiers mois de vie). Les troubles respiratoires dus au VRSB sont rares chez les bovins de plus de 18 mois.

● Le virus se transmet par voie aérogène. Il se multiplie ensuite dans les muqueuses nasale, pharyngée, trachéale et pulmonaire. La multiplication a lieu dans les cellules de la couche superficielle des épithéliums respiratoires ciliés et, dans une moindre mesure, dans les pneumocytes de type II.

● Dans le poumon, le virus est retrouvé peu longtemps (environ une semaine) après l'infection.

● Le pouvoir pathogène du VRSB a deux composantes majeures [60].

Essentiel

■ La nature des agents intervenant au cours d'un épisode clinique évolue séquentiellement dans le temps.

■ Dans la plupart des cas, les agents pathogènes intervenant dans la genèse des BPI agissent en association, leur action conjointe est alors synergique.

— Encadré 2 - Caractéristiques de *M. haemolytica* —

- Ces bactéries sont des petits bacilles ou coccobacilles Gram -, immobiles, non sporulés, aéro-anaérobies, ayant une taille de 0,2 à 2 µm.
- Elles possèdent une capsule polysaccharidique (qui permet de définir 12 sérovars) et une enveloppe (membrane externe) composée de protéines et de lipopolysaccharide (LPS).

Le VRSB a un effet cytolytique direct :

- sur les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire qui conduit à une interruption de l'escalator mucociliaire, ce qui aide les bactéries à coloniser l'appareil respiratoire profond. Cet effet, peut contribuer significativement à l'installation d'infections bactériennes secondaires, et à une bronchiolite nécrosante obstructive ;
- sur les pneumocytes de type II, sans toutefois induire des lésions majeures de ces cellules.
- D'autre part, les réponses immunes et inflammatoires de l'hôte participent à la genèse des lésions et des signes respiratoires. Ceci est particulièrement vrai lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : exacerbation de la réponse inflammatoire associée à une réponse immune cellulaire de type Th2 (la réponse de type Th1 est la réponse "normale" permettant, par opposition, l'élimination du virus). Cependant, les mécanismes immunopathologiques restent encore partiellement connus.

LES PASTEURELLES

Les pasteurelles sont des bactéries extracellulaires considérés comme des hôtes normaux du naso-pharynx.

Mannheimia haemolytica

Étiologie

- *M. haemolytica* appartient à la famille des Pasteurellaceae et au genre *Mannheimia* (encadré 2).
- *M. haemolytica* est un parasite ou commensale obligatoire. Elle n'est pas retrouvée dans le milieu extérieur, sauf lorsque celui-ci est contaminé par un animal excréteur. La durée de survie dans le milieu extérieur est courte, augmentée cependant par le froid et l'humidité (par exemple, 48 h dans de la paille à 4°C). Elle est sensible aux désinfectants, aux UV et à la chaleur.
- Les sérovars 1 et 6 sont les sérovars les plus fréquemment mis en cause dans les pneumonies. Certains sérovars (par exemple, sérovar 2) sont considérés comme très peu pathogènes, et comme des hôtes normaux des voies respiratoires supérieures. Les *M. haemolytica*, y compris les sérovars considérés comme pathogènes, sont considérés comme de fréquents hôtes normaux (dominés) du nasopharynx.

Pouvoir pathogène, pathogénie

- *M. haemolytica* 1 et 6 sont les bactéries les plus fortement et les plus fréquemment impliquées dans les BPI des jeunes. Les cas

cliniques sont consécutifs à des facteurs favorisants (toute forme de stress) ou à des infections virales ou mycoplasmiques qui altèrent les mécanismes de défense respiratoire. Les bactéries se multiplient et colonisent le nasopharynx. Puis, elles sont entraînées dans le poumon à la faveur d'une inspiration et se multiplient dans les alvéoles [27].

- *Mannheimia haemolytica* possède plusieurs facteurs de pathogénicité : les pili (*fimbriae*), la capsule, le LPS (endotoxine), les protéines de la membrane externe, des systèmes de captation du fer, produit une leucotoxine (exotoxine) et des enzymes extracellulaires (dont la neuraminidase), ... Les plus importants sont le LPS, et surtout la leucotoxine [66].

- La colonisation naso-pharyngée est aidée par la capsule, les *fimbriae* et la neuraminidase. La colonisation pulmonaire est permise par la capsule et l'endotoxine.

- La capsule permet l'adhérence à l'épithélium respiratoire, a un rôle anti-phagocytaire, assure une protection vis-à-vis de la lyse par le système complémentaire.

- L'endotoxine (LPS) provoque une importante inflammation responsable des signes cliniques. Elle peut être responsable d'un choc endotoxinique.

- La leucotoxine (protéine de 104kDa, famille des RTX) a un rôle important. Ses effets varient avec sa concentration (cf. article suivant "Les bronchopneumonies sont des maladies inflammatoires").

Pasteurella multocida

- *P. multocida* appartient à la famille des Pasteurellaceae, genre *Pasteurella*. C'est une bactérie Gram⁻.

- *Pasteurella multocida* est une bactérie parasite ou saprophyte des muqueuses respiratoires ou digestives de diverses espèces animales. *Pasteurella multocida* est responsable :

- de bronchopneumonies des bovins jeunes ;
- du choléra aviaire, de la rhinite atrophique, de la septicémie hémorragique des bovidés, de bronchopneumonies des porcs.

- Elle est transmissible à l'homme, par morsure de chien ou de chat.

- Son pouvoir pathogène s'exprime en général à la suite d'un stress.

- *P. multocida* est, par ordre de fréquence, la deuxième bactérie la plus fréquemment isolée de poumons de bovins malades. Sa fréquence d'implication dans les BPI est considérée comme étant en augmentation en France. Les souches responsables des

En pratique

- Dans le poumon, le virus est retrouvé peu longtemps (environ une semaine) après l'infection.

- *M. haemolytica* 1 et 6 sont les bactéries les plus fortement et les plus fréquemment impliquées dans les BPI des jeunes.

BPI des veaux et des jeunes bovins appartiennent fréquemment au sérotype A et au sérotype 3 [27].

Histophilus somni

- *H. somni* appartient à la famille des Pasteurellaceae, genre *Histophilus* (anciennement *Haemophilus somnus*). C'est une bactérie Gram⁻.

- *H. somni* est une bactérie parasite des muqueuses des ruminants et un pathogène opportuniste. Elle est présente dans la flore des voies respiratoires supérieures, génitales et urinaires. Ce pathogène est responsable :
 - de bronchopneumonies des bovins jeunes mais aussi d'atteintes de l'appareil respiratoire superficiel ;
 - d'infection des voies génitales mâles et femelles, d'infections systémiques ayant souvent un point de départ respiratoire (cf méningo-encéphalite thromboembolique).

- Son pouvoir pathogène s'exprime en générale secondairement à la suite d'un stress. Sa fréquence d'implication dans les BPI des jeunes en France est mal connue (en revanche, c'est un agent très fréquemment isolé en Amérique du Nord).

Les lésions causées par *H. somni* sont souvent fibrinopurulentes [27].

MYCOPLASMA BOVIS

Étiologie

- *M. bovis* appartient à l'ordre des Mollicutes (= mycoplasmes) à la famille des Mycoplasmales, et au genre *Mycoplasma* [41].

- Les mycoplasmes se distinguent de toutes les autres bactéries par l'absence de paroi cellulaire rigide. Leur taille cellulaire et celle de leur génome en font les plus petits micro-organismes capables de reproduction autonome.

- Environ 40 espèces de mycoplasmes ont été isolées chez les ruminants [55]. Il s'agit :

- d'espèces au pouvoir pathogène dûment démontré expérimentalement : *M. mycoides* subsp. *mycoides* biotype *Small Colony* (agent de la PPCB : péri-pneumonie contagieuse bovine) et *M. bovis* ;

- d'espèces fréquemment isolées qui ont un certain pouvoir pathogène expérimental mais dont le pouvoir pathogène lors d'infection naturelle est mal connu : *M. dispar* (respiratoire), *Ureaplasma diversum* (respiratoire et génital) ;

- d'espèces fréquemment isolées mais commensales (*M. bovirhinis*, *Acholeplasma laidlawi*) ou contaminants secondaires s'installant en phase terminale du processus infectieux (*M. arginini*) ;

- d'espèces isolées exceptionnellement pour lesquelles on manque de données : *M. canadense*, *M. alkalescens*.

- *Mycoplasma bovis* est une bactérie essentiellement extracellulaire. Dans les cas chroniques, une localisation intracellulaire serait présente et permettrait aux mycoplasmes d'échapper aux défenses de l'hôte et de persister [47].

Pathogénie de *M. bovis*

- *M. bovis* est le mycoplasme le plus pathogène pour les bovins après l'agent de la péri-pneumonie contagieuse bovine (PPCB). Seul, il induit des mammites, des arthrites, des avortements et des lésions pulmonaires mais on le retrouve aussi dans des kérato-conjonctivites, des otites, des péritonites, des abcès ... En association, il est impliqué dans les pneumopathies. Dans 70 p. cent des pneumopathies où *M. bovis* est mis en évidence, *M. bovis* est associé à d'autres bactéries. Cependant, *M. bovis* peut aussi être un initiateur de BPI au même titre que les virus. De plus, il est aussi responsable direct de BPI persistantes et rebelles à l'antibiothérapie [55].

- *M. bovis* possède un mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. Il a en effet la capacité de modifier rapidement sa configuration antigénique membranaire. C'est le phénomène de variabilité antigénique. Les Systèmes Antigéniques Membranaires Hypervariables (SAMH) (famille des Vsp) impliqués dans ce phénomène sont des protéines ou des lipoprotéines fortement immunogènes, soumises à des variations de taille et d'expression. Les SAMH sont aussi impliqués dans l'adhésion tissulaire. Cet "échappement" pourrait être un moyen lui permettant de persister dans l'organisme.

- Dans leur environnement naturel, les bactéries peuvent proliférer selon un mode planctonique (cellules individuelles), ou sous la forme d'une communauté enchâssée dans un polymère pouvant adhérer à diverses surfaces : le biofilm. Ce mode de développement contribue à accroître leur résistance dans leur environnement : résistance à de nombreuses forces physiques (circulation sanguine, action de lavage de la salive, ...), et à des conditions physiologiques difficiles (privation de nutriments, changements de pH, résistance aux désinfectants). Ce biofilm est également impliqué dans la résistance des mycoplasmes aux antibiotiques et dans le passage des infections à la chronicité. □

En pratique

- *P. multocida* est, par ordre de fréquence, la deuxième bactérie la plus fréquemment isolée de poumons de bovins malades.

Sa fréquence d'implication dans les BPI est considérée comme étant en augmentation en France.

- *M. bovis*, seul, induit des mammites, des arthrites, des avortements et des lésions pulmonaires mais on le retrouve aussi dans des kérato-conjonctivites, des otites, des péritonites, des abcès ...

En association, il est impliqué dans les pneumopathies.