

**RÉSUMÉ DE LA THESE**  
**“ÉTUDES ANATOMOCLINIQUES ET DE LABORATOIRE DANS LES**  
**FOYERS DE FIEVRE CATARRHALE EN ROUMANIE”**

**DOCTORANTE: DR. MIHAIL CLAUDIU DIACONU**

**DIRECTEUR DE THESE: PROFESSEUS UNIV. DR. GABRIEL PREDOI**

**Mots-clefs: Fièvre catarrhale, serotype 4, Roumanie**

Dans le domaine de la médecine humaine et vétérinaire, les méthodes de prévention et de contrôle ont permis dans le monde entier l'obtention des succès importants dans la lutte contre les maladies infectieuses contagieuses - éradication de la variole humaine en 1979, le dernier cas de peste bovine en 2008 et la déclaration de l'éradication de la maladie en 2011, et des campagnes d'éradication de la poliomyélite et de la rougeole par des programmes d'immunisation en masse. Au lieu de cela, l'évolution des arboviroses a montré des tendances opposées, de nombreux arbovirus enregistrant une émergence des réservoirs sylvestres « traditionnels » et la propagation mondiale, en raison des facteurs évolutifs de type anthropiques - la croissance des animaux, le commerce, la modification des habitats humains.

Une maladie des ruminants appelée « la maladie de la langue bleue » et transmise par des insectes du genre *Culicoides* a été mentionné jusqu'en 1940 seulement en Afrique du Sud, mais plus tard elle s'est propagée, de sorte qu'après 66 ans seulement elle est venue à la latitude 53°, dans des conditions météorologiques qui ont empêché de survivre d'une saison à l'autre des insectes vecteur.

La fièvre catarrhale - est causée par des virus encadrés dans le genre *Orbivirus*, la famille *Reoviridae*, qui touchent les ruminants domestiques et sauvages, dont les manifestations cliniques et lésionnelles de la maladie sont déterminés par les lésions vasculaires produites par le virus - l'infarctisation des tissus, des hémorragies, un œdème et un choc hypovolémique. La thèse de doctorat intitulée « Des études anatomo-cliniques et de laboratoire dans les foyers de fièvre catarrhale de Roumanie », est divisé en deux parties, conformément aux exigences, étude bibliographique et respectivement, recherche personnelle.

**La Partie I « Étude bibliographique »** comprend 4 chapitres où on présente les principaux aspects bibliographiques sur la fièvre catarrhale, relatives à l'étiologie, les caractères épidémiologiques, les symptômes et de l'image de la lésion. On présente les données sur le diagnostic différentiel à atteindre dans les maladies et les affections avec des manifestations cliniques similaires ou à proximité, et dans le Chapitre 3 on présente les techniques de diagnostic, en mettant l'accent sur les méthodes de laboratoire modernes utilisées dans le contrôle officiel. Le dernier chapitre de la première partie présente brièvement quelques informations sur la prévention et le contrôle de la fièvre catarrhale.

**Chapitre 1 « Contexte »** montre les données connues jusqu'à présent sur la fièvre catarrhale. On mentionne quelques données historiques et aussi la distribution de la fièvre catarrhale dans le monde, avec l'implication en pathologie humaine et vétérinaire des virus du genre *Orbivirus*. On présente la structure et la composition des virus de la fièvre catarrhale, avec le rôle des composants viraux dans le cycle de réplication cellulaire du virus.

Compte tenu de la nature non-contagieuse de la maladie, on décrit l'importance des insectes vecteurs en résumant les données sur la biologie des cullicoides et comment leurs problèmes de comportement avec des facteurs géo-climatiques influent sur l'épidémiologie de la maladie.

On énumère les aspects de la pathogenèse de la réplication des virus de la fièvre catarrhale dans le corps des ruminants sensibles, en montrant l'expression du tableau symptomatique et par conséquent les aspects généraux et particuliers du tableau lésionnel, en fonction de l'espèce réceptive.

La réponse immunitaire consécutive à l'infection par le virus de la fièvre catarrhale est influencée par les déterminants antigéniques de la capsid, protéines qui sont utilisés dans la conception des tests pour le diagnostic sérologique de la maladie. L'expression clinique de la maladie est très variable aux animaux réceptives et est influencée par des facteurs liés à la souche du virus, mais en particulier aux facteurs d'accueil - espèces et race. Les virus de la fièvre catarrhale passent assez facilement au-delà des barrières d'espèce, comme en témoigne la maladie trouvée aux carnassiers.

Pour la présentation des symptômes et des lésions on a utilisé les données bibliographiques, en se référant aux espèces de ruminants domestiques susceptibles (bovins, ovins, caprins) et aux espèces de ruminants sauvages. Ces données de la littérature, se rapportent à l'évolution des

maladies principalement asymptomatiques aux ovins et aux caprins, avec une évolution manifestée cliniquement, avec mortalité aux moutons. Il y a beaucoup moins de données bibliographiques sur la maladie des ruminants sauvages, mais à l'exception des cas isolés, l'évolution est généralement considérée comme cliniquement inapparente.

Les aspects de la diagnostique clinique différentielle en particulier dans les grandes maladies exotiques, sont importants parce que la réaction de tous les acteurs impliqués contre une éventuelle menace des maladies émergentes doit être rapide et efficace.

Par conséquent, **le chapitre 2 « Le diagnostique différentiel dans la fièvre catarrhale »** présente un certain nombre de questions de nature clinique et épidémiologique de différenciation entre la fièvre catarrhale et d'autres maladies virales ou d'autres conditions de la nature primaire.

Le diagnostic de laboratoire reste une approche importante pour identifier la circulation du virus dans les populations des insectes vecteurs et des cas de fièvre catarrhale aux animaux.

Le diagnostic de fièvre catarrhale a deux objectifs principaux: l'identification de l'agent pathogène, par détection de l'antigène ou génome virale ou l'isolement du virus, ainsi que la détection d'anticorps à la suite d'un conflit entre l'agent causal de la maladie et la réactivité de l'organisme hôte.

**Chapitre 3 « Techniques de diagnostic de la fièvre catarrhale »** présente les techniques et les méthodes disponibles au laboratoire, tous fournis par le Manuel des normes d'OMSA pour les tests de diagnostic et des vaccins, des méthodes qui ont été appliquées conformément à un système de management de la qualité mis en œuvre selon SR EN ISO 17025/2005.

**Chapitre 4 « La prophylaxie et la lutte contre la maladie »** traite ces mesures spécifiques pour une maladie à transmission vectorielle, des mesures en vertu du droit communautaire. La surveillance entomologique peut fournir des données précieuses pour déterminer le genre et l'espèce d'insectes et l'identification des vecteurs compétents pour la diffusion du virus de la fièvre catarrhale; et la prophylaxie spécifique peut protéger l'infection du bétail.

**La IIème partie « Recherche personnelle »** comprend 3 grand chapitres, chacun avec plusieurs sous-chapitres, respectivement le but du document, un chapitre sur les matériaux et les méthodes utilisées au cours de la recherche, et puis on présent les résultats interprétés des investigations et aussi la partie finale des conclusions et quelques recommandations.

Le **but de l'étude** est d'identifier les caractéristiques générales et spécifiques de la manifestation de la maladie de la fièvre catarrhale dans sa première tendance émergente en Roumanie.

On a observé les manifestations cliniques de la maladie aux différentes espèces de ruminants réceptifs, dont la plupart sont maintenus dans des exploitations non professionnelles et dans les systèmes extensifs.

On a évalué les dommages causés par le virus de la fièvre catarrhale sérotype 4, réalisant des corrélations avec la sensibilité aux maladies de chaque espèce hôte et visant à la façon dont le tropisme cellulaire du virus influence l'image morpho-pathologique globale.

On a considéré le diagnostic de la maladie, à la fois par des méthodes classiques de virologie et aussi avec des instruments modernes de détection du génome viral, étant donné que les exigences actuelles du contrôle officiel imposent l'accréditation conformément aux normes internationales.

On a étudié le comportement du virus de la fièvre catarrhale sérotype 4 lors de la réplication dans la lignée cellulaire permissive, visant à certains aspects spécifiques de l'effet cytopathique résulté, et par microscopie électronique ont a étudié les aspects ultra-structurales de virions, en évaluant la manière dont cette technique peut être utilisée dans le diagnostic primaire de la maladie.

**Chapitre 5** « Matériel et méthodes » indique les types d'échantillons d'essai et de la matrice prises en travail et les méthodes d'enquête anatomo-clinique et de laboratoire des cas de fièvre catarrhale.

Les enquêtes ont été menées dans le Laboratoire National de Référence pour Arboviroses de l'Institut de Diagnostic et de Santé Animale, Bucarest et aussi dans les laboratoires départementales sanitaires vétérinaires et pour la sécurité alimentaire selon la capacité pour les méthodes de diagnostic et avec les règlements en vigueur sur les nominations sous contrôle officiel.

Les enquêtes et les évaluations ont été réalisées dans un total de 242 organismes provenant de différentes espèces de ruminants sensibles, 2125 ensembles d'organes, 3033 échantillons de sang récoltés sur l'anticoagulant et 54056 échantillons de sérum sanguin.

Les animaux infectés par le sérotype 4 du virus de la fièvre catarrhale ont été soumis aux examens cliniques, en poursuivant les symptômes présentés par les espèces animales sensibles et les examens post-mortem et l'évaluation des ensembles des organes ont permis de souligner les

lésions et l'observation des corrélations de ces lésions morpho-pathologiques avec l'image symptomatique.

Dans le laboratoire on a appliqué des méthodes pour le diagnostic et la surveillance de la fièvre catarrhale déterminée par le sérotype 4 du virus. On a utilisé d'abord les procédés décrits dans le Manuel d'OMSA pour le diagnostic de la maladie, ou pour la détection des méthodes de génome viral à la fois pour le séro-groupe et pour le sérotype 4, ainsi que des procédés pour la détection d'anticorps - dosages immuno-enzymatiques ELISA et testes de neutralisation du virus. En outre, on a utilisé les tests de la virologie classique - isolement du virus, et aussi investigations microscopiques électroniques.

On a appliquées à un certain nombre de procédures de coloration spécifiques pour l'histopathologie (HE, HEA, Martius Scarlet Blue, Gomori, Pappenheim) sur des sections de tissus et d'organes prélevés sur des cas de maladie, soumises à la technique de microtomie et à l'incorporation dans la paraffine.

Dans le **chapitre 6 « Résultats et discussion »** on présente de façon détaillée les résultats des enquêtes effectuées sur des échantillons dans l'étude.

Les examens cliniques et des évaluations ont révélé les différentes catégories de symptômes cliniques et leur part de tous leurs cas considérés.

Une interprétation globale de ces données a confirmé une évolution typique de la maladie causée par le sérotype 4 du virus fièvre catarrhale chez les petits ruminants (cliniquement manifeste chez les ovins et mal exprimés aux caprins) mais atypique aux bovins, avec des signes cliniques sévères.

Si dans la littérature de spécialité, aux ruminants sauvages, l'évolution de la maladie est principalement asymptomatique, l'évolution aux cerfs semble confirmer la littérature publiée, moins la situation décrite aux aurochs, auxquels on a constaté un développement sérieux, semblable à celui du bétail.

Dans le cas des examens anatomopathologiques, on a observé une corrélation entre les lésions et la sévérité des symptômes cliniques, le tableau des lésions étant marqué globalement par les changements vasculaires résultant induits par le virus dans tout le corps, d'une part en raison de phénomènes pathologiques d'altération des endothéliums des petits vaisseaux dans les tissus, avec le développement ultérieur de la thrombose vasculaire et un infarctus des tissus irrigués, et

d'autre part, en augmentant la perméabilité vasculaire, ce qui génère la production d'un œdème des tissus.

Les tests de détection d'anticorps réalisés par des tests immuno-enzymatiques de dépistage, a permis l'identification des animaux qui ont eu la maladie, tandis que les essais de neutralisation du virus ont confirmé l'origine de sérotype desdits anticorps.

L'isolement de l'agent causal sur des cultures permissives pour la réplication virale e a montré un effet cytopathique spécifique au virus de la fièvre catarrhale et a permis de confirmer un aspect décrit relativement récemment dans la littérature, respectivement la capacité du virus de la fièvre catarrhale de bloquer le cycle cellulaire dans la mitose et d'induire des mitoses aberrantes.

Par des taches histologiques on a mis en évidence les endroits intra-cytoplasmiques de la réplication virale- les inclusions virales, et la microscopie électronique à transmission de a fournit des données d'ultra-structure qui a permis l'identification de genre de l'agent causal de la maladie.

Ainsi, la méthode de détection du génome viral par Real Time RT-PCR est le teste de base pour identifier l'infection par le virus de la fièvre catarrhale, elle étant appliquée à la fois sur les échantillons de sang avec EDTA des animaux vivants, ainsi que des échantillons des organes prélevés des animaux morts.

La corrélation de ces tests avec ceux de sérologies a permis la détermination claire du stade de l'infection aux animaux vivants. Ainsi, la vraie image du résultat de la réplication du virus dans les tissus et organes a été mis en évidence par des techniques classiques histopathologiques, étant évidente la séquence des effets pathogéniques, en partant de la lésion des endothéliums des petites vaisseaux et an atteignant l'apparence hémorragique d'ensemble qui caractérise l'évolution typique de la fièvre catarrhale aux espèces prise en étude.

Dans **le chapitre 7 « Conclusions et recommandations »** on présente 38 conclusions pendant et après les enquêtes faites sur le bétail en Roumanie au cours des années 2014 - 2015 de la fièvre catarrhale déterminé par le sérotype 4 du virus. On spécifie aussi un total de 4 références, qui se réfèrent non seulement aux étapes de surveillance et de diagnostic de la fièvre catarrhale, mais visent également les délais plus longs, ainsi que l'augmentation de la capacité du laboratoire pour identifier les maladies émergentes, l'application de moyens de surveillance adaptés au contexte épidémiologique régional et accroître le niveau de sensibilisation et la participation du personnel médical vétérinaire dans les activités de surveillance des maladies.