

Importance des facteurs de risque dans l'expression clinique des maladies infectieuses chez les ruminants

Claude Saegerman¹ et Ludovic Martinelle¹

(1) *Unité de Recherche en Epidémiologie et Analyse de Risques appliquées aux Sciences Vétérinaire (UREAR), Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, B42, B- 4000 Liège, Belgique*

Résumé

Tous les facteurs associés à une augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement d'un phénomène pathologique constituent des facteurs de risque. Ceux-ci seront recensés par le praticien lors de sa démarche hypothético-déductive devant le mener à poser un diagnostic clinique présomptif d'une maladie infectieuse. En outre, en hiérarchisant ces facteurs de risque et en tenant compte de la situation spécifique de chaque élevage, le praticien pourra également identifier les meilleures options préventives de maîtrise de la maladie à mettre en œuvre.

Points forts : Après avoir défini ce que sont des facteurs de risque, leur importance dans l'expression clinique des maladies infectieuses chez les ruminants est illustrée. L'identification des facteurs de risque se fait essentiellement lors de toute anamnèse et peut aider le praticien à poser un diagnostic présomptif d'une maladie infectieuse ainsi qu'à identifier les options préventives de maîtrise de celle-ci.

Mots-clefs : Maladies infectieuses – Facteurs de risque – Outil d'aide à la décision – Médecine factuelle – Diagnostic clinique présomptif

Introduction

La notion de facteur de risque a été avancée pour la première fois par les cardiologues pilotant l'expérience de Framingham [Encadré 1]. Lancée en 1948, celle-ci était destinée à identifier les causes de la mortalité par maladies cardiovasculaires frappant les Etats-Unis d'Amérique.

Une analyse des facteurs de risque est toutefois également réalisée en pratique bovine, quelle que soit l'unité épidémiologique considérée (troupeau ou individu), souvent inconsciemment, au cours de la démarche hypothético-déductive menée par le praticien et qui l'amènera à émettre des hypothèses diagnostiques précoces. L'anamnèse est évidemment en cela

essentielle, puisque c'est elle qui va permettre de mettre en évidence les facteurs de risque qui orienteront le diagnostic clinique présomptif de manière pertinente.

Par définition, un facteur de risque est un « facteur associé à l'augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement d'un phénomène pathologique » [1]. Par exemple, l'introduction d'un bovin provenant d'un cheptel tuberculeux dans un cheptel indemne constitue un facteur de risque de contamination de ce dernier. Il existe un gradient de causalité tel que présenté à la **Figure 1** [2]. De plus, la liaison de cause à effet a évolué au cours du temps en vue de prendre en compte la problématique des maladies multifactorielles. Historiquement, seules les maladies mono-factorielles ont été considérées et ont abouti aux célèbres postulats de Koch. Par la suite, en 1965, Hill a proposé des critères de causalité. Ceux-ci ont été complétés par ceux d'Evans en 1976 (**Tableau 1**). Au départ de ces critères, on peut retenir trois principales conditions logiques (règle dite des trois « A ») reliant deux évènements et qui caractérisent une relation entre un facteur (A) et son effet (B) :

- Une Antériorité de l'exposition au facteur sur l'effet (la cause précède l'effet) : A → B
- Une Association suffisamment forte entre le facteur et l'effet : A // B
- Une Absence d'effet d'autres facteurs (absence de facteur de confusion).

Pragmatiquement, au sein d'un troupeau de bovins, la présence de facteurs de risque va conditionner la possibilité de retrouver certaines pathologies. Ces facteurs de risque sont souvent interdépendants (ex : la production de fromage au lait cru sous appellation d'origine contrôlée [AOC] interdit l'usage d'ensilage, ce qui diminue le risque de listérose).

Pour chaque exploitation, le recensement complet et systématique des principaux facteurs considérés comme à risque en production bovine permettra l'établissement d'une cartographie des maladies infectieuses dont les manifestations sont les plus probables (**Tableau 2**). Cette liste personnalisée puis hiérarchisée autorise une analyse rationnelle des problèmes de l'élevage, puisque confrontée avec la situation réelle. Une approche pragmatique est essentielle pour fédérer et convaincre les éleveurs d'adhérer à la démarche. Le but devient alors d'obtenir un classement des facteurs de risque par élevage, pouvant être séparés en facteurs de risque majeurs et mineurs. Un facteur de risque majeur suffit généralement, à lui seul, pour atteindre un niveau global de risque non acceptable ; les facteurs mineurs agissent en conjonction pour dégrader la situation. Ainsi objectivée, l'identification claire des facteurs de risque permet à l'éleveur de se détacher d'une implication affective pouvant entraver une gestion optimale du troupeau. Il est admis que la perception du risque, la connaissance d'une maladie (*i.e.* son expression clinique) et l'importance qui lui est accordée par l'éleveur est fortement corrélée à l'expérience personnelle de ce dernier ; notamment plus élevée chez un éleveur qui vient de connaître un épisode de maladie ou qui vient d'assainir son élevage. Aussi, il est fréquent qu'en fonction de la situation sanitaire du moment (ex : pendant l'épisode de fièvre catarrhale ovine) ou selon l'historique de la région (« région à douve », « région à piroplasmose » ou « région à charbon ») des « raccourcis », raisonnement scientifiquement incorrects, puissent être choisis pour privilégier un diagnostic au détriment d'autres possibilités plus cryptiques de prime abord mais finalement plus probables et concrétisées par une analyse des facteurs de risque rigoureuse (médecine factuelle).

Un certain nombre de facteurs de risque sont dits immuables (à moins d'envisager une totale reconversion de l'élevage, situation peu réaliste en pratique). Il s'agira, en pathologie bovine, de la race, du type de spéculation, de l'âge, du sexe des animaux qui composent le troupeau ainsi que de la génétique de ce dernier (au moins à court et moyen termes). L'objectif premier sera évidemment d'agir à hauteur des autres facteurs, ceux sur lesquels l'éleveur a une prise directe.

A mesure que l'éleveur se débarrasse ou minimise certains facteurs de risque qui prévalent dans son élevage, la hiérarchie, en termes de probabilité d'occurrence et d'importance économique, des maladies pouvant potentiellement affecter son troupeau est modifiée. D'autres maladies viennent occuper des niches nouvellement créées suite à l'élimination ou la minoration des facteurs de risque considérés comme prioritaires et combattus. Le recensement standardisé et systématique des facteurs de risque d'un élevage suit une dynamique en fonction des opérations de gestion de la part de l'éleveur, l'objectif final étant d'atteindre un état d'équilibre où le risque global pour son élevage atteint un niveau acceptable, c'est-à-dire dans ce cas de figure compatible avec ses objectifs, ses moyens et le niveau de revenu qu'il espère tirer de son exploitation.

Au delà de la simple présence d'une maladie, c'est surtout sa manifestation clinique qui va inquiéter l'éleveur, et d'autres facteurs de risque peuvent expliquer pourquoi dans un troupeau les bêtes n'auront que séroconverti, alors qu'ailleurs on aura enregistré signes cliniques et mortalités. Voici deux exemples pour illustrer le propos :

- Exemple 1 : Des troupeaux laitiers, toutes autres choses égales par ailleurs, peuvent voir leur profil d'expression clinique de la tuberculose bovine différer en fonction de l'âge moyen des bêtes à la réforme. Dans ce cas, l'âge à la réforme est à la fois un facteur de risque pour la contamination (en augmentant la durée d'exposition) et un facteur de risque pour l'expression clinique (infection dans le jeune âge mais manifestation différée après que les lésions ont eu le temps de se développer) [3].

Par contre, les facteurs de risque de l'expression clinique d'une maladie ne sont pas forcément les mêmes que ceux qui vont déterminer sa présence au sein de l'élevage ; par extension il serait erroné de considérer que dans un troupeau, l'expression clinique d'une maladie est systématiquement et directement proportionnelle à la présence et à l'importance de facteurs de risque qui vont eux conditionner l'apparition du pathogène responsable.

- Exemple 2 : Pour un troupeau donné, l'absence de toutes mesures de désinsectisation ou de répulsion est un facteur de risque d'expression clinique de la fièvre catarrhale ovine (FCO) puisque le taux de morsure des *Culicoides* se voit ainsi augmenté, et plus d'animaux sont donc susceptibles de recevoir une plus grande charge virale. Par contre, cette même absence de désinsectisation ou de répulsion devient pour les troupeaux voisins non pas un facteur de risque d'expression clinique, mais un facteur de risque de transmission puisqu'en ne limitant pas les populations de *Culicoides* le risque de voir le virus propagé se trouve accru.

Pour des élevages comparables en termes de races, bâtiments, effectifs, séroprévalence, etc., un des facteurs de risque d'expression clinique de la maladie les plus prééminents demeure le statut sanitaire des troupeaux. Dans le cadre de la FCO, la pauvreté de l'état sanitaire ainsi que la « co-morbidité » (morbidité conjointe) provoquée par la présence simultanée de plusieurs agents pathogènes, que ces agents partagent des organes cibles (bronchite vermineuse, rhino-trachéite infectieuse bovine [IBR], virus respiratoire syncytial bovin [BRSV]) ou puissent faire preuve d'un pouvoir immunosuppresseur (virus de la diarrhée virale bovine, BVDV), sont des facteurs de risque régulièrement évoqués pour expliquer les différences observées entre les signes cliniques obtenus en conditions expérimentales (relativement modérés) et ceux constatés sur le terrain [4, 5].

Même en ce qui concerne des entités pathologiques et largement étudiées comme le complexe respiratoire bovin (CRB), si certains facteurs de risque ont été clairement identifiés, discerner les plus importants et hiérarchiser ceux-ci restent une tâche ardue. En effet, la nature multifactorielle de l'atteinte rend sa reproduction expérimentale délicate [6], sans compter que nombre des bactéries impliquées peuvent être retrouvées dans le tractus respiratoire supérieur de bovins sains. Il apparaît donc clair que dans ce contexte des facteurs de risque particuliers, au-delà de la simple présence des pathogènes, vont concourir à exprimer cliniquement la maladie. Des facteurs de risque supposés, pleins de bon sens et remportant une adhésion intuitive (le transport, les changements extrêmes de température, la déshydratation, et dans une plus large acceptation tout facteur de stress) sont loin d'être unanimement reconnus comme tels à la lumière des éléments épidémiologiques factuels. Considérés traditionnellement comme d'indubitables facteurs de risque, des paramètres climatiques comme l'humidité, l'amplitude thermique, le vent ou la pluie, ou des paramètres zootechniques comme le poids des animaux, la castration ou l'écornage, faillent à fournir des preuves significatives pour pouvoir les considérer définitivement comme tels [7]. Le transport des animaux sur de longues distances, presque dogmatiquement élevé au rang de facteur de stress numéro un dans la pathogénie du CRB, se voit remis en question alors que des bovins transportés sur de courtes distances, pour des durées limitées, ont connu un taux de morbidité supérieur à celui observé chez des bovins transportés plus loin et plus longtemps [8]. Le tri et le rassemblement des animaux semblent au final plus déterminants que le transport en tant que tel. Il importe d'admettre les limites des connaissances concernant cette problématique extrêmement couteuse, et reconnaître le besoin de données statistiques consolidées, issues d'études épidémiologiques longitudinales pour contrôler la maladie [**Encadré 1**].

Si l'on s'accorde sur la définition de l'expression clinique comme étant la manifestation d'une maladie infectieuse, objectivement perceptible par les sens de l'observateur, vétérinaire ou éleveur, alors la pression d'observation influence directement cette expression clinique. Toujours en ce qui concerne le CRB, une étude récente a permis de corrélérer fortement températures minimales et épisodes morbides. Cependant, ces épisodes, enregistrés grâce aux traces écrites laissées par les traitements utilisés, étaient tout à fait simultanés aux jours les plus froids [9]. S'il est admis que le CRB requiert une période d'incubation avant d'induire des signes cliniques, il n'est pas exclu de penser qu'en période de grand froid l'éleveur

s'attend instinctivement à avoir des animaux malades, examine ses bovins avec plus de soin et finalement traite des animaux qui seraient, en partie, passés inaperçus en temps normal.

Conclusion – recommandation

Le recensement méthodique des facteurs de risque dans une exploitation bovine est réalisé durant l'anamnèse. Outre l'orientation du diagnostic clinique présomptif du praticien, il permet également, après un exercice de hiérarchisation et la prise en compte de la situation particulière de l'élevage, d'identifier les meilleures options préventives de maîtrise en essayant de minimiser autant que possible la présence de ces facteurs de risque. A ce jour, il n'existe presque pas de recueil systématique des principaux facteurs de risque par entité pathologique en médecine bovine (voir un exemple d'essai [10]). A l'instar de ce qui se fait en médecine humaine, un usage plus fréquent de la médecine factuelle en médecine vétérinaire pourrait combler cette lacune (Evidence-Based Veterinary Médecine, EBVM) [11]. Ainsi la mise à disposition des résultats de revues systématiques de la littérature scientifique concernant les facteurs de risque des maladies infectieuses permettrait d'aider le praticien dans ce contexte.

Références bibliographiques

- [1] B. Toma, J.-J. Bénet, B. Dufour, M. Eloit, F. Moutou, M. Sanaa, Glossaire d'épidémiologie animale. Editions du Point Vétérinaire (1991) pp. 365.
- [2] B. Toma, B. Dufour, J.-J. Bénet, M. Sanaa, A. Shaw, F. Moutou, Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies transmissibles majeures. Troisième édition, AEEMA, Paris (2010), pp. 600.
- [3] M.F. Humblet, M.L. Boschirol, C. Saegerman, Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach, *Vet Res.* 40 (2009) 50.
- [4] A. Backx, R. Heutink, E. van Rooij, P. van Rijn, Transplacental and oral transmission of wild-type bluetongue virus serotype 8 in cattle after experimental infection, *Vet Microbiol.* (2009)
- [5] K.E. Darpel, C.A. Batten, E. Veronesi, A.E. Shaw, S. Anthony, K. Bachanek-Bankowska, et al., Clinical signs and pathology shown by British sheep and cattle infected with bluetongue virus serotype 8 derived from the 2006 outbreak in northern Europe, *Vet Rec.* 161 (2007) 253-261.
- [6] K.W. Jericho, G.R. Carter, Pneumonia in calves produced with aerosols of *Pasteurella multocida* alone and in combination with bovine herpesvirus 1, *Can J Comp Med.* 49 (1985) 138-144.
- [7] J.D. Taylor, R.W. Fulton, T.W. Lehenbauer, D.L. Step, A.W. Confer, The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors?, *Can Vet J.* 51 (2010) 1095-1102.
- [8] N.A. Cole, T.H. Camp, L.D. Rowe, Jr., D.G. Stevens, D.P. Hutcheson, Effect of transport on feeder calves, *Am J Vet Res.* 49 (1988) 178-183.
- [9] P.M. Cusack, N.P. McMeniman, I.J. Lean, Feedlot entry characteristics and climate: their relationship with cattle growth rate, bovine respiratory disease and mortality, *Aust Vet J.* 85 (2007) 311-316.

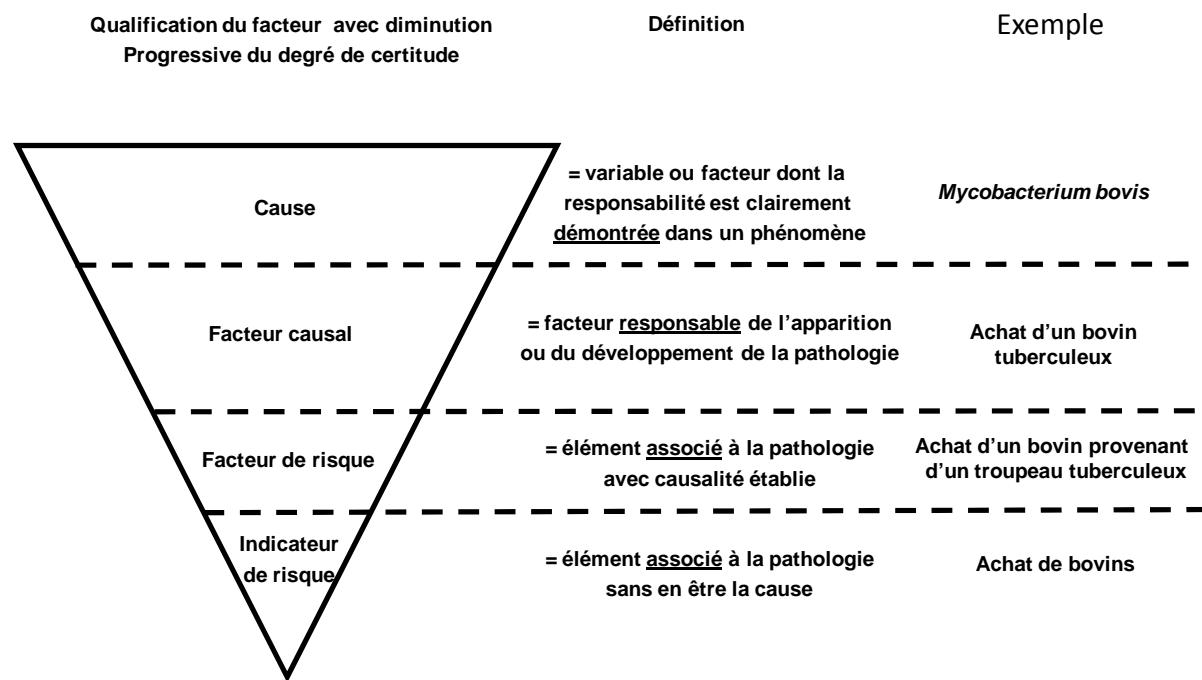
- [10] C. Saegerman, L. Claes, A. Dewaele, D. Desmecht, F. Rollin, J. Hamoir, P. Gustin, G. Czaplicki, J. Bughin, J. Wullepit, J. Laureyns, S. Roels, D. Berkvens, E. Vanopdenbosch, E. Thiry, Diagnostic différentiel des troubles à expression nerveuse dans l'espèce bovine en Europe occidentale. Rev. sc. tech. OIE 22 (2003) 61-82.
- [11] J.-M. Vandeweerd, C. Saegerman, Guide pratique de médecine factuelle vétérinaire. Les Editions du Point Vétérinaire, Paris, France (2009) 193 pages.

[Encadré 1] L'étude de Framingham

En 1948 a débuté aux Etats-Unis un ambitieux projet de recherche en santé publique, nommé *the Framingham Heart Study*, sous l'égide de la *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI). Depuis le début du siècle le taux de mortalité pour les maladies cardiovasculaires (MCV) augmentait régulièrement. Très peu de choses étaient alors connues concernant les causes de MCV et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Aussi l'objectif principal de l'étude Framingham a été, à travers une longue étude longitudinale prospective (épidémiologie analytique), d'identifier les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires en suivant un grand nombre de participants n'ayant pas encore développé de symptômes apparents de MCV, de crise cardiaque ou d'AVC. Pour ce faire, 5209 hommes et femmes, de 30 à 62 ans, ont été recrutés dans la ville de Framingham au Massachussetts. Examens physiques complets et entretiens portant sur le mode de vie ont constitué la première série de tests qui allait permettre de découvrir les caractéristiques communes liées au développement des MCVs. Tous les deux ans depuis 1948, les patients étaient revus et examinés en détails et en 1971, l'étude a recruté à nouveau 5124 enfants des candidats de la première expérience, devenus adultes, ainsi que leurs conjoints. Depuis 2002, l'étude suit des individus de la 3^{ème} génération, petits-enfants des membres de la première cohorte.

D'années en années, le suivi rigoureux de ces populations a conduit à l'identification des principaux facteurs de risque de MCV : hypertension, haut taux de cholestérol, tabac, obésité, diabète et sédentarité. L'étude de Framingham et le concept de facteurs de risque de MCV sont devenus des cas d'école et ont permis la mise au point de traitement et de stratégies préventives efficaces.

[Figure 1] Le gradient de causalité (d'après Toma et al., 2010)



[Tableau 1] Postulats de Koch, critères de causalité de Hill (1965) et d'Evans (1976) (d'après [1 et 2])

Postulats de Koch (1882)
<ul style="list-style-type: none"> • L'agent pathogène doit être présent dans tous les cas de la maladie (condition nécessaire) • L'agent pathogène ne doit pas être présent dans d'autres maladies ou en l'absence de maladie (condition de spécificité) • L'agent pathogène doit être isolé d'une culture pure et induire la maladie chez des animaux sensibles (condition suffisante)
Critères de Hill (1965)
<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition au facteur précède l'apparition de la maladie • Les conditions d'observation doivent exclure les biais (essai randomisé) • La relation facteur-maladie doit être vérifiée dans différentes populations [espace] et à différents moments [temps] (constance et reproductibilité) • Plus l'association est forte, moins elle peut être due à un facteur de confusion (puissance de l'association statistique ; absence d'autres facteurs) • La fréquence de la maladie augmente avec l'intensité du facteur (relation dose-effet ; règle d'association) • La diminution du facteur diminue la fréquence de la maladie (effet de la suppression du facteur ; règle d'association) • La relation facteur-maladie est cohérente avec les connaissances acquises
Critères d'Evans (1976)
<ul style="list-style-type: none"> • La proportion des individus doit être significativement plus élevée chez les sujets exposés au facteur supposé causal que chez qui ne le sont pas • L'exposition au facteur causal supposé doit être plus fréquente chez les sujets atteints, que chez les non atteints, et cela quand tous les autres facteurs de risque sont constants • Le nombre de nouveaux cas doit être significativement plus élevé chez les individus exposés que chez les individus non exposés, et cela d'après une étude prospective • La maladie doit suivre l'exposition au facteur causal supposé, selon une distribution de la période d'incubation en « forme de cloche » (grâce à une transformation mathématique appropriée de l'axe du temps) • Suite à l'exposition au facteur causal supposé selon un gradient biologique, on doit pouvoir observer un spectre de réponses de l'hôte allant de faible à grave, selon une relation logique • Une réponse mesurable de l'hôte (anticorps, cellules cancéreuses) doit apparaître régulièrement suite à l'exposition au facteur causal supposé, chez les individus ne possédant pas cette réponse avant l'exposition, ou doit provoquer une augmentation d'intensité si cette réponse était présente avant l'exposition. Cette réaction ne doit pas être constatée chez les individus non exposés • La reproduction expérimentale de la maladie doit survenir avec une fréquence plus élevée chez les animaux ou les humains convenablement exposés au facteur causal supposé que chez les non exposés. Cette exposition peut avoir été réalisée sur des volontaires, au laboratoire, ou démontrée par une exposition spontanée dans des conditions contrôlées • L'élimination (d'un agent infectieux par exemple) ou la modification (d'un régime

alimentaire incorrect, par exemple) du facteur causal supposé doit entraîner une diminution de la fréquence d'apparition de la maladie

- La prévention, ou la modification de la réponse de l'hôte (par immunisation, par exemple), doit entraîner une diminution ou une élimination de la maladie qui normalement apparaît à la suite de l'exposition au facteur causal supposé
- Toutes les relations, toutes les associations doivent être crédibles aux plans biologique et épidémiologique

Tableau 2. Quelques facteurs de risque en pathologie bovine (liste non exhaustive)

Origine environnementale :

- Sols pauvres en oligo-éléments
- Humidité des pâtures
- Couverture forestière des pâtures
- Historique des pâtures
- Altitude
- Température moyenne

Origine alimentaire

- Equilibre de la ration
- Accès à de l'ensilage

Origine zootechnique :

- Type de stabulation
- Enrichissement du milieu
- Type de matériel de traite
- Stade de la lactation
- Personnel (éleveur/femme de l'éleveur/ouvrier)
- Statut sanitaire de l'élevage
- Hygiène générale
- Situation sanitaire de la région de l'élevage
- Production sous certification
- Type de spéculation

Origine biologique

- Sexe des animaux
- Age des animaux
- Héritérité du troupeau
- Race
- Etat métabolique
- Score corporel
- Statut reproductif
- Statut sérologique

Origine socioculturelle

- Age de l'éleveur
- Formation de l'éleveur
- Traditions /convictions philosophiques de l'éleveur