

Maladies, parasites et agents infectieux des rongeurs

Delphine Grézel

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Les symptômes d'une maladie sont plus difficiles à étudier chez les rongeurs que dans de grandes espèces, bien qu'on trouve des signes similaires. Une étude des lésions (nécropsie) et/ou des examens in vitro (sérologie, bactériologie, hématologie) doit le plus souvent confirmer l'hypothèse établie selon la clinique.

L'aspect général et la posture (poils hérissés, léthargie, douleur, ataxie, boiteries, voussurements et contractions...) doivent être soigneusement examinés. Il faut rechercher tout écoulement ou hypersécrétion muqueuse anormale (diarrhée, sécrétions nasales ou lacrymales...), observer et palper l'animal pour rechercher des anomalies (tumeur, lésion ou plaie, ascite...) et examiner les fécès. On peut également analyser la respiration (dyspnée, étouffements, reniflements...), et surveiller le poids et la consommation d'aliments et d'eau.

Maladies non infectieuses

Etant donné qu'il existe maintenant des aliments adaptés aux rongeurs de laboratoire et que l'aliment est distribué ad libitum, les problèmes nutritionnels sont liés le plus souvent à des altérations des aliments (mauvaise conservation, autoclavage réitéré...) : avitaminoses, mycotoxicoses. Le problème principal avec l'alimentation est de standardiser la composition, pour éviter des biais expérimentaux. Il est nécessaire d'effectuer une transition progressive en cas de changement alimentaire, sous peine d'observer des troubles digestifs, généralement passagers. Les rongeurs ont des incisives à croissance continue, et l'aliment doit assurer également un rôle d'usure. Les malocclusions dentaires, responsables de dénutrition, de déshydratation et de lésions buccales, peuvent avoir une origine génétique, traumatique ou

nutritionnelle (aliment inadapté) : le traitement consiste à niveler les dents atteintes.

Les défauts de l'environnement (chaleur, NH₃, humidité...), provoquent des troubles divers, à la fois parce qu'ils peuvent affecter directement les tissus et la physiologie et parce qu'ils sont facteurs de stress. On note ainsi des troubles de la fécondité et des altérations rétinienne liées à un éclairage trop fort, surtout chez les individus albinos (attention à l'intensité lumineuse dans les pièces d'hébergement et à l'utilisation des lampes de paillasse).

On décrit chez les rongeurs des tumeurs (tumeurs mammaires, leucémies...), des lésions dégénératives (glomérulonéphrites, hépatites...), des maladies auto-immunes (diabète...) et des anomalies de la reproduction : leur fréquence peut être très élevée dans certaines lignées murines, et doit être prise en compte par les expérimentateurs, surtout chez des animaux âgés¹. De nombreuses lignées murines sont atteintes de maladies génétiques (animaux diabétiques, myopathes...), utiles comme modèles expérimentaux, mais qui peuvent poser des problèmes spécifiques d'hébergement et d'élevage.

La plupart des rongeurs étant nocturnes, ils recherchent le calme durant la journée et peuvent souffrir d'être souvent dérangés. Les souris présentent souvent des problèmes comportementaux et sociaux : bagarres (plaies et mutilations), stress et hyperactivité (usure des pattes et museaux contre les grilles, « barbering »...), anomalies des soins aux jeunes (cannibalisme ou abandon...). Bien que ces problèmes soient plus fréquents dans certaines lignées, on constate une grande influence du bruit et des pratiques zootechniques (effectif trop élevé par cage, fréquence inadaptée de nettoyages de cages, regroupement d'individus à l'âge adulte, stress des mères..).

¹ cf bases de données du Jackson Institute (http://www.jax.org/resources/mouse_resources.html)

Figure 1 - Principales lésions d'origine comportementale (plaies de combat chez une souris mâle, « barbering » = épilation des vibrisses et des poils de la tête, le plus souvent par une femelle dominante ; images : RADIL, Université du Missouri)²



Figure 2 - Lymphome chez une souris (photo : Dr Ronald Charbonneau, Université de Laval)



Parasitoses

La grande résistance des œufs et oocystes émis par les parasites, et le fait que de nombreux parasites des rongeurs ont un cycle direct, expliquent la difficulté de l'éradication complète des parasitoses, en particulier des oxyures, dans les animaleries expérimentales. Il faut remarquer que les ectoparasites des rongeurs peuvent infester l'homme, mais sans s'y multiplier (cause d'irritations cutanées en cas d'infestations massives des rongeurs...).

La plupart des parasitoses sont asymptomatiques chez des adultes normaux, mais elles peuvent être source de modifications comportementales (stress lié au prurit...), et elles interfèrent largement avec les travaux expérimentaux, en particulier avec les études immunologiques au sens large (réactions croisées, orientation Th2 de la réponse immune...); par ailleurs, la présence de parasites est incompatible avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les techniques de prélèvements à visée parasitologique sont classiquement décrites³.

Il faut noter que les rongeurs sauvages sont très souvent multiparasités, ce qui nécessite une décontamination et un confinement important durant la quarantaine quand ces rongeurs sont utilisés au laboratoire.

Le traitement anti-parasitaire des helminthoses fait appel à de nombreuses molécules, qui seront plus ou moins efficaces selon le stade parasitaire (larve, adulte ou œuf), obligeant souvent à des prises médicamenteuses associées, répétées et modulées en fonction de la durée du cycle parasitaire, pour traiter une collectivité avec succès (*Syphacia* : 11-15 j, *Aspicularis* : 23-25 j). Ceci d'autant plus que les formes libres des parasites sont résistantes et échappent à l'action de l'antiparasitaire (œufs collés sur les parois des locaux pendant plusieurs semaines).

Le traitement anti-parasitaire des ectoparasites ne peut se faire de façon fiable qu'en complément d'une profonde modification des procédures d'hébergement (réduction des effectifs, décontamination des matériels...). Les chances de succès augmentent quand on procède à un traitement individuel contrôlé.

² <http://www.radil.missouri.edu/info/dora/mousepag/mis.htm>

³ http://www.vet-lyon.fr/ens/para/en_index.htm

Tableau 1 - Parasites et fungi des rongeurs ^{4, 5, 6}

Acariens et arthropodes ectoparasites (<i>Myobia</i> , <i>Radfordia</i> , <i>Trixacarus</i> , <i>Demodex</i> ...)	Le plus souvent asymptomatiques ; mauvais aspect général, prurit, alopecies ; Complications par hypersensibilité ou par infection des plaies de grattage (<i>Myobia musculi</i> étant le plus pathogène chez la souris et <i>Trixacarus caviae</i> chez le cobaye)	Microscopie des phanères, raclages cutanés (<i>Demodex</i>)	Ivermectine 0,4mg/kg sc (toxicité élevée) Selamectine spot (6mg/kg) ⁵ , fipronyl
Oxyures (<i>Syphacia</i> , <i>Aspicularis</i> ...)	Le plus souvent asymptomatiques Troubles de croissance, mauvais aspect général (si fortes charges parasitaires)	Observation in situ, coproscopie et « scotch-test » périméal pour les oxyures	Piperazine + ivermectine : traitement combiné : oral, 6 semaines ⁷
Echinococcoses et cysticercoses	Exceptionnels chez les rongeurs de laboratoire, pathogènes (cestodes dixènes nécessitant un hôte définitif carnivores) ; risque 3		
Autres helminthes (<i>Hymenolepis</i> , <i>Rodentolepis</i> , <i>Trichosomoides</i> ...)	Asymptomatiques	Observation in situ, coproscopie : recherche d'œufs	Praziquantel 0,05% po, 5 j
Coccidioses intestinales (<i>Eimeria</i> ⁸ , <i>Cryptosporidium</i> ...)	Le plus souvent asymptomatiques ou subcliniques (rare chez les rongeurs de laboratoire)	Histologie, coproscopie : recherche d'oocystes	
Amibes (<i>Entamoeba</i>) et flagellés intestinaux ou génitaux (<i>Giardia</i> , <i>Trichomonas</i> , <i>Hexamita</i> , <i>Spironucleus</i> ...)	Nombreuses espèces non pathogènes ; le plus souvent asymptomatiques (sauf cobaye) ; évocateurs d'une contamination par l'environnement. <i>G.muris</i> & <i>S.muris</i> : entérites des jeunes au sevrage	Histologie, coproscopie : recherche d'oocystes	<i>Giardia</i> et <i>Spironucleus</i> : dimetridazole 0,1% po, 14 j
Toxoplasmatidae...	Exceptionnels chez les animaux de laboratoire, souvent pathogènes (protozoaires dixènes nécessitant un hôte carnivore) ; <i>Toxoplasma</i> = zoonose		
Autres protozoaires tissulaires (<i>Encephalitozoon</i> , <i>Klossiella</i> ...)	Asymptomatiques (sauf immuno-déprimés)	Histologie, sérologie et hématologie (<i>Encephalitozoon</i> : recherche d'oocystes dans les urines)	
Dermatophytes (<i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> ...)	Le plus souvent asymptomatiques (sauf immunodéprimés) ; lésions cutanées inflammatoires caractéristiques	Microscopie des phanères/ culture fongique	
Autres fungi (<i>Pneumocystis carinii</i> ...)	Asymptomatiques (sauf immuno-déprimés : infections systémiques)	Sérologie/ culture fongique	Dérivés de l'azole (imidazole..)

⁴ « Parasites of Laboratory Animals » D.Owen Laboratory Animals HandBook 12. 1992, 170p, ISBN1-85315-159-9

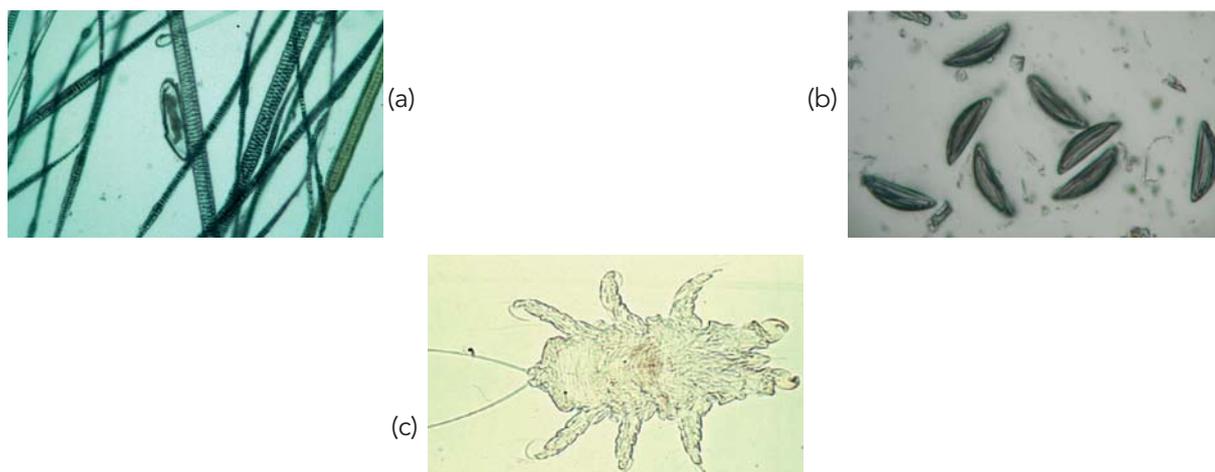
⁵ « Le traitement des ectoparasitoses des rongeurs et des lagomorphes par les avermectines » L. Houdre Thèse vétérinaire de Nantes 2003 <http://www.bibli.vet-nantes.fr/theses/2003/houdre3-20/frame.htm>

⁶ «Detection and clearance of *Syphacia obvelata* infection in Swiss Webster and athymic nude mice" C.L. Clarke et al, Contemp Top Lab Anim Sci. 2004, 43(3):9-13.

⁷ «Effective eradication of pinworms (*Syphacia muris*, *Syphacia obvelata* and *Aspicularis tetraptera*) from a rodent breeding colony by oral anthelmintic therapy. » L. Zenner, Lab Anim. 1998, 32(3):337-42.

⁸ « Early events in the life cycle of the mouse coccidium *Eimeria falciformis* (Eimer, 1870, Schneider, 1875) in naive and immune hosts » G. Korenkova G and M. Pakandl Parasite. 2004,11(3):333-9

Figure 3 - Parasites communs des rongeurs (a- œufs de *Mycoptes musculus* collés sur les poils, b- œufs de *Syphacia obvelata* c- *Myobia muscili* ; photos a et b : Dr Isabelle Bolon – Centre Médical Universitaire de Genève, photo c : RADIL, Université du Missouri)



Maladies infectieuses et infections

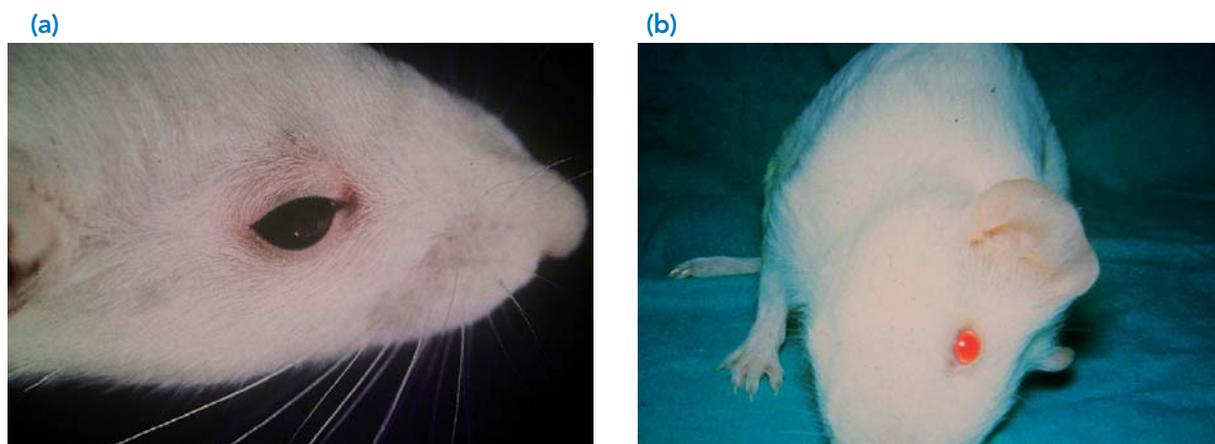
Diagnostic clinique, lésionnel et expérimental des principales maladies infectieuses

De nombreuses infections sont identifiées maintenant chez les rongeurs⁹, trop pour que la simple analyse des symptômes conduise au diagnostic, d'autant plus que certains germes ne donneront des signes cliniques qu'au cours de co-infections. Toutes les plaies, infections virales et parasitoses peuvent se compliquer de surinfections par des bactéries opportunistes, souvent pyogènes, qui compliquent le diagnostic initial.

Les infections asymptomatiques ou subcliniques, les plus fréquentes, posent des problèmes

d'interférence expérimentale aux expérimentateurs, en raison des lésions trouvées lors de l'autopsie ou lors de prélèvements tissulaires (inclusions protéiques et/ou syncytia d'origine virale, kystes parasitaires...). C'est le cas en particulier des infections à coronavirus (MHV, SDAV) des rongeurs, fréquentes, dont le pouvoir pathogène très polymorphe ne s'exprime que dans certaines souches et/ou chez les nouveaux-nés, mais qui modifie de nombreux paramètres physiologiques. Le fait que les infections restent subcliniques s'explique essentiellement par le très bon état d'entretien des animaux, et par les faibles charges infectieuses auxquels ils sont exposés grâce aux conditions d'hygiène actuelles (les doses d'exposition étant souvent inférieures aux minima déterminés lors des infections expérimentales).

Figure 4 - Infections des rongeurs : a) conjonctivite, b) torticolis, signe fréquent d'une infection de l'oreille interne (photos de la collection Yves Richard & Henri Maurin-Blanchet)



⁹ « Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research » Baker DG Clin Microbiol Rev. 1998 Apr;11(2):231-66 (<http://cmr.asm.org/cgi/content/full/11/2/231?view=full&pmid=9564563>) et « Infectious Diseases of Mice and Rats » 1991, Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats, Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 415 pages, National Academic Press ISBN 0-309-06332-9 (<http://www.nap.edu/books/0309063329/html/index.html>)

Tableau 2 - Principales maladies infectieuses des rongeurs adultes par appareil

Abcès et infections suppurées (germes pyogènes)	Sphère ORL, poumons	<i>Pasteurella multocida</i> (pneumonie), <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Streptococcus</i> sp (otite, rhinite, pneumonie fibrineuse)
	Autres tableaux cliniques	<i>Staphylococcus</i> sp (dermatites et/ou abcès cutanés ; lésions du pénis) <i>Corynebacterium kutscherii</i> (poumons, reins, articulations...) <i>Streptobacillus/souris</i> (adénites, abcès, polyarthrites...)
Infections ORL et pulmonaires (souvent subcliniques)	Sendai virus (pneumonie : atelectasie, hyperplasie epitheliale...) <i>Mycoplasma pulmonis</i> (rhinite, otite et pneumonie : hyperplasie lymphoïde...) CAR Bacillus ^(a) (rhinite, otite et pneumonie : hyperplasie lymphoïde et exsudat mucopurulent...) SDAV ^(b) /rat : atteinte de l'œil, des glandes lacrymales et salivaires, des organes lymphoïdes de la sphère ORL, du thymus et/ou de l'appareil respiratoire MHV ^(c) (rhinite et pneumonie interstitielle)	
Infections digestives (souvent juvéniles)	EDIM/IDIR (entérites néonatales) ; <i>Lawsonia intracellularis</i> ^(d) (entérite du hamster) ; <i>Clostridium piliforme</i> (entérite murine : maladie de Tyzzer) MHV ^(c) (typhlo-colite et/ou hépatite et encéphalite) <i>Citrobacter rodentium</i> (typhlo-colite, prolapsus rectal)	
Autres tableaux cliniques	<i>Mycoplasma</i> sp (arthrites, infections génitales dans certaines souches de rats) LDV ^(e) (anomalies biochimiques ; rares paralysies dans souches murines sensibles) MMTV et MuLV (tumeurs dans les souches murines porteuses) Ectromélie/souris (épidémie foudroyante ; lésions cutanées et oedémateuses) LCMV ^(f) (mortalité en cas d'infection d'adultes) TMEV ^(g) (rares cas de paralysies) <i>Streptobacillus moniliformis /souris</i> : infection multisystémique sévère (diarrhée, arthrite..)	
Infections virales asymptomatiques chez les adultes	Infections résolutes : parvovirus ¹⁰ (rat parvovirus, mouse parvovirus, mouse minute virus, H1 virus, Kilham's rat virus), Pneumonia virus of mice, coronavirus, réovirus Infections persistantes : cytomegalovirus, parvovirus (cas des infections congénitales ou néonatales à partir de femelles infectées), hantavirus, LCMV (transmission verticale)	
Infections bactériennes asymptomatiques chez les adultes	Infections chroniques : <i>Streptobacillus moniliformis</i> (rat), <i>Leptospira interrogans</i> (nombreux sérovars), <i>Salmonella</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp En raison de la complexité de la flore commensale et des contaminations possibles à partir de l'homme et de l'environnement, il est strictement impossible de lister l'ensemble des bactéries et protozoaires opportunistes ou commensaux susceptibles de coloniser la peau et les muqueuses des rongeurs.	
(a) CAR= Cilia Associated Respiratory (b) SDAV = syalodacryoadenitis virus (c) MHV= mouse hepatitis virus (d) pas de portage sain connu, (e) LDV= lactate deshydrogenase elevating virus (f) LCMV= lymphochoriomeningitis virus (g) TMEV=Theiler's meningoencephalitis virus Les agents rarement rencontrés sont grisés.		

Les inoculations expérimentales ont permis de caractériser le pouvoir pathogène et de développer les outils nécessaires à leur dépistage. Certains de ces agents pathogènes des rongeurs, quasi absents des animaleries actuelles, ont été utilisés comme modèles d'infections apparentées de l'homme (TMEV, K virus, réovirus...), en cancérologie (MMTV, MuLV) et en immunologie (mouse thymic virus). Bien que de nombreux parvovirus aient été décrits chez les rongeurs, ils ne sont pas responsables de signes cliniques chez les adultes lors

d'infections naturelles (ils sont cependant responsables de nombreux biais expérimentaux, en particulier en cancérologie). De même en ce qui concerne les adénovirus¹¹ et les cytomegalovirus (sauf chez les cobayes qui y sont plus sensibles), et le calicivirus récemment découvert chez la souris : murine norovirus¹². Des infections bactériennes classiquement décrites sont devenues maintenant très rares chez les animaux de laboratoire (mais on trouve encore des cas chez les rongeurs sauvages).

¹⁰ « Parvovirus infections of mice and rats » R O. Jacoby and L J. Ball-Goodrich Seminars in Virology, 1995, 6(5):329-337 et « Rodent parvovirus infections » RO. Jacoby et al, Lab Anim Sci. 1996, 46(4):370-80

¹¹ « Acute respiratory infection with mouse adenovirus type 1 » JB. Weinber et al, Virology, 2005, 340(2) : 245-254

¹² « STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus » Karst SM et al, Science. 2003 Mar 7;299(5612):1575-8.

Le diagnostic expérimental repose sur les principes généraux suivants :

- La plupart des diagnostics viraux s'effectuent par sérologie (sérum : recherche d'anticorps) ou par immunohistochimie (biopsie : recherche d'antigènes viraux). Il faut noter que les individus infectés récemment peuvent être séronégatifs (la sérologie est plus fiable sur des individus convalescents ou porteurs asymptomatiques). Comme la plupart des tests font l'objet de compromis entre sensibilité et spécificité, il est possible d'observer des discordances entre des analyses effectuées par différents techniques (ELISA versus IFA...) ¹³ : ceci explique l'emploi de 2 techniques successives pour assurer le diagnostic. La plupart des tests sérologiques restent positifs chez des rongeurs toute leur vie, même après avoir éliminé l'infection (d'où la difficulté à établir si un micro-organisme a complètement disparu de l'animalerie). Le virus LDHV est détecté par mesure de la lactate deshydrogenase plasmatique ou par PCR.

- La plupart des diagnostics bactériologiques s'effectuent par observation microscopique/coloration sur une partie du prélèvement et isolement du germe, suivi d'une culture bactérienne ; l'identification bactériologique doit reposer sur une hypothèse clinique, car cela conditionne le choix de techniques et milieux de culture appropriés. En raison de la difficulté de culture, certaines infections sont identifiées par PCR (*Helicobacter...*) ou par sérologie (*Leptospira*, *Mycoplasma*). Quelques bactéries restent malgré tout difficilement cultivables ou identifiables, en particulier la famille des Pasteurellaceae (*Pasteurella*, *Haemophilus...*).

Epidémiologie des principales infections des rongeurs

L'épidémiologie des infections des rongeurs présente quelques particularités :

- Diversité de la sensibilité aux infections selon les lignées murines syngéniques (inbred). La base de données du Jackson Laboratory ¹⁴ et de très

nombreuses données bibliographiques aident l'expérimentateur à déterminer la sensibilité propre aux lignées qu'il utilise.

- Influence des modes particuliers d'hébergement sur la transmission (isolateurs, couvercles filtrants, cages individuellement ventilées...) ¹⁵.

- Fréquence des contaminations indirectes par inoculation accidentelle à partir de produits biologiques issus d'animaux infectés (cultures cellulaires, sérums, tumeurs...) : parvovirus, mycoplasmes... La plupart des agents infectieux associés aux cellules, ou libres, résistent parfaitement aux processus de culture in vitro et à la congélation. Il est très important dans la gestion sanitaire d'une animalerie « rongeurs » de vérifier l'absence de contamination des produits biologiques prélevés, cultivés in vitro, et ré-implantés. Il existe des tests de recherche des contaminants microbiens des cultures, tels que le « MAP test »...

- Possibilité de dérivation par adoption de nouveaux nés ou transfert d'embryons. Certaines infections ont quasi disparu des animaleries après la mise en place des techniques d'hystérectomie aseptique et des confinements « sous barrière » (TMEV, mouse thymic virus, adenovirus...). Toutefois, il faut bien noter que ces protocoles sont lourds, et ne sont pas fiables à 100%.

La prévalence des infections des rongeurs, aussi bien chez les animaux de laboratoire que dans le milieu extérieur, est un élément important pour décider des mesures de prévention à prendre : quelques exemples de prévalence dans l'environnement en Europe sont illustrés dans le tableau 3.

Des publications récentes ont montré que les infections décelables par sérologie, ainsi que les parasitoses, restent fréquentes dans les animaleries : elles atteignent près de la moitié des animaleries conventionnelles ^{16, 17}, (en particulier MHV, MVM et TEMV.). Enfin, il faut noter que les rongeurs domestiques (hamsters, rats...) représentent une source non négligeable d'infections.

¹³ « Comparison of enzyme-linked immunosorbent and virus neutralization assays for the serology of reovirus infections in laboratory animals. » H. Spijkers et al, Lab Anim Sci. 1990 (40/2):150-4 et « RT-PCR detection and nucleic acid sequence confirmation of reovirus infection in laboratory mice with discordant serologic indirect IF assay and ELISA results » M.H. Wright et al Comp Med. 2004 (54/4):410-7.

¹⁴ <http://jaxmice.jax.org/info/index.html>

¹⁵ « Transmission of murine viruses and mycoplasma in laboratory mouse colonies with respect to housing conditions. » FR. Homberger et PE. Thomann, Lab Anim. 1994, 28(2):113-20.

¹⁶ « 10 year long monitoring of laboratory mouse and rat colonies in French facilities: a retrospective study » L. Zenner et J.P. Regnault Lab Anim. 2000 Jan;34(1):76-83

¹⁷ « Risks of infection among laboratory rats and mice at major biomedical research institutions. » R.O. Jacoby and J.R. Lindsey. 1998. ILAR J 39(4):266-71 (http://dels.nas.edu/ilar/jour_online/39_4/39_4Risks.asp)

Tableau 3 - Prévalence actuelle de quelques infections et parasitoses des rongeurs sauvages¹⁸ en Europe d'après les données de piégeage de rats sauvages a) par Webster et MacDonald¹⁹ en Angleterre, b) par Stojcevic et al²⁰ en Croatie (et par d'autres auteurs pour des recherches ponctuelles)

Agents régulièrement trouvés dans les animaleries conventionnelles	Pas de données publiées : coronavirus, Sendai virus	<i>Pasteurella</i> (6% ^(a)) <i>Pseudomonas</i> (4% ^(a)) <i>Helicobacter</i> (23% ^(a))	Puces (100% ^(a) , 12% ^(b)) Acariens (67% ^(a)) <i>Syphacia</i> (67% a, 3% ^(b)) <i>Pneumocystis carinii</i> (92% ^(a))
Agents rarement trouvés dans les animaleries conventionnelles, mais présents chez les rongeurs sauvages	Hantavirus (5% ^(a)) LCMV (9% ^(a))	<i>Yersinia enterocolitica</i> (11% ^(a)) <i>Coxiella</i> (34% ^(a)) <i>Leptospira</i> (14% ^(a)) <i>Streptobacillus</i> (45%)	Poux (38% ^(a) , 32% ^(b)) <i>Hymenolepis</i> (22% ^(a) , 37% ^(b)) <i>Cryptosporidium</i> (63% ^(a)) <i>Toxoplasma</i> (35% ^(a)) <i>Eimeria</i> (8% ^(a)) <i>Nippostrongylus</i> (23% ^(a)) { <i>Capillaria</i> , <i>Toxocara</i> , <i>Heterakis</i> : 11-23% ^(a) , 2-25% ^(b) } <i>Taenia</i> (11% ^(a) , 10% ^(b))

Maladies des souris immunodéprimées, des souris en reproduction et des nouveaux-nés

De très nombreuses infections guettent les rongeurs immunodéprimés, ce qui contraint l'expérimentateur à réaliser un bioconfinement préventif en limitant le contact des animaux avec l'environnement (cages à couvercle filtrant ou isolateurs, apports stérilisés..) et avec l'homme (tenues de protection..), et à prendre des précautions lors de la manipulation des animaux (manipulation sous flux laminaire, stérilisation du matériel...). Toutes les causes d'immuno-dépression doivent être considérées, bien que le degré d'immuno-dépression influence la sensibilité au microbisme ambiant :

- Immunodépression innée ou congénitale (souris nude, scid, beige, knockout/immunité..)
- Immunodépression expérimentale (irradiation, administration de glucocorticoïdes à forte dose, administration d'immunosuppresseurs, thymectomie..).
- Immunodépression secondaire (infection, brûlure, vieillissement...).

Etant données les anomalies de l'immunité plus ou moins sévères de ces animaux, les signes cliniques sont souvent frustrés, et l'infection évolue rapidement vers une dégradation brutale

de l'état général, un amaigrissement et une réduction musculaire marquée (cachexie^{wasting disease}), et une atteinte sévère de l'organe atteint (dyspnée, lésions nécrotiques et/ou hémorragiques..). Les animaux immunodéprimés ne sont pas capables de se débarrasser des infections et parasitoses qu'ils contractent. Dans certains cas les signes cliniques restent modérés, mais les charges microbiennes ou parasitaires sont persistantes et plus élevées que la normale (d'où augmentation de la transmission).

Les maladies des animaux immunodéprimés ont plusieurs sources :

- Des infections par des agents pathogènes ou opportunistes des rongeurs. Les infections subcliniques chez des individus normaux entretiennent la contamination de l'animalerie, et sont la source d'infections sévères chez les individus immunodéprimés. Les germes opportunistes par définition ne causent aucune maladie chez l'adulte normal, mais sont graves pour les individus immunodéprimés ou dépourvus de barrières naturelles. Chez les animaux immunodéprimés de façon pérenne (nude, scid, knockout/éléments de l'immunité²⁴...) l'infection est persistante et évolue vers la mort en l'absence de traitement. C'est la gravité des infections chez ces individus fragiles qui justifie le soin pris pour éradiquer ces germes dans l'ensemble de l'effectif.

¹⁸ <http://www.ratbehavior.org/WildRatDisease.htm>

¹⁹ « Parasites of wild brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK farms. » J.P. Webster and D.W. Macdonald Parasitology. 1995 (111/3):247-255.

²⁰ « Parasitological survey of rats in rural regions of Croatia » D. Stojcevic et al, Vet.Med.Czech, 2004 (49/3) :70-74

²¹ « Gastric spiral bacteria in wild rats from Italy » A.M. Giusti et al, J.Wildl.Dis 1998 (34/1) :168-172

²² « Population Structure of Rat-Derived *Pneumocystis carinii* in Danish Wild Rat » R.J. Palmer Applied and Environmental Microbiology, November 2000 (66/11) : 4954-4961

²³ « Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents. » L. Lledo et al J Med Virol. 2003 Jun;70(2):273-5

²⁴ « Confirmed persistent mouse hepatitis virus infection and transmission by mice with a targeted null mutation of tumor necrosis factor to sentinel mice, using short-term exposure » J.K. Pullium et al, Comp Med. 2003 Aug;53(4):439-43.

- Des infections par des bactéries (ou fungi) opportunistes, non spécifiques des souris, d'origine humaine ou environnementale. Des cas cliniques très divers, plus ou moins exceptionnels, sont reportés dans la littérature : de très nombreux germes sont mis en cause, causant des difficultés diagnostiques et thérapeutiques

(*Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Bordetella*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Yersinia*, *Burkholderia*²⁵...). Les problématiques posées par les souris immunodéficientes sont assez proches des problématiques nosocomiales.

Tableau 4 - Principaux pathogènes actuels des souris nude (nu/nu) et des souris nouveaux-nés

Infections respiratoires des souris nude	Pneumonia virus of mice (PMV), Sendai virus, <i>Mycoplasma pulmonis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Streptocoques beta-hémolytiques, <i>Pasteurella pneumotropica</i> ²⁶ ...
Infections digestives des souris nude	<i>Citrobacter rodentium</i> , <i>Helicobacter hepaticus</i> , <i>Helicobacter bilis</i> , <i>Clostridium piliforme</i> ²⁷ , <i>Giardia muris</i> , <i>Spironucleus muris</i> , <i>Cryptosporidium sp.</i> , <i>Escherichia coli</i> pathogènes, mouse adenovirus (M-Ad2)...
Infections cutanées des souris nude	<i>Staphylococcus aureus</i> (et autres staphylocoques opportunistes), <i>Corynebacterium sp...</i>
Infections systémiques (cérébrales, hépatiques, articulaires, rénales, génitales...) des souris nude	Mouse cytomegalovirus, mouse adenovirus (M-Ad1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , Mouse hepatitis virus (MHV), <i>Encephalitozoon cuniculi</i> ...
Infections des souris nouveaux-nés (issues de mères compétentes infectées)	MHV (mortalité brutale ; atteinte cérébrale et/ou thymique), Mouse parvovirus 1, Mouse minute virus, Kilham's rat virus, rotavirus (EDIM, IDIR), <i>Clostridium piliforme</i> , <i>Spironucleus muris</i> , oxyures, LCMV, mouse adenovirus (entérite due à M-Ad2). On peut noter que de nombreux protocoles d'infection expérimentale (recherche ou diagnostic) utilisent l'inoculation aux souris nouveaux-nés (rage...) en raison de leur grande susceptibilité.

Les éleveurs, mais aussi les expérimentateurs qui utilisent des rongeurs gestants (y compris dans les unités de transgénèse) sont confrontés aux agents d'infertilité et de maladies néonatales, souvent véhiculés de façon asymptomatique par les adultes. La prévention des infections chez les souris en reproduction doit viser 2 groupes de pathogènes :

- Ceux qui affectent la fécondité des animaux et provoquent des mortalités embryonnaires (étant donnée la courte durée de gestation des rongeurs, les résorptions embryonnaires sont plus fréquentes que les avortements) : Sendai virus, parvovirus...
- Ceux qui affectent les nouveaux-nés et les jeunes au sevrage (MHV, agents de gastro-entérites...). Paradoxalement, les troubles graves s'observent en cas de contamination d'élevages protégés, car aucun anticorps d'origine maternelle ne protège alors les jeunes ; lorsque

les mères sont immunes, les jeunes sont alors protégés à la naissance et développeront une maladie atténuée au moment du sevrage.

De nombreuses stratégies de suivi sanitaire sont possibles : l'harmonisation des pratiques de dépistage chez les rongeurs a fait l'objet d'un groupe de travail FELASA dont les recommandations ont été publiées en 1993, 1996 puis en 2002²⁸. Toutefois, ces recommandations doivent être adaptées au contexte local. Le niveau d'exigence, en particulier pour les bactéries opportunistes et les protozoaires, doit être modulé en fonction des besoins expérimentaux. Grâce aux efforts d'éradication entrepris depuis les années 1980, certains agents sont maintenant devenus exceptionnels (agents des zoonoses, Theiler's murine encephalomyelitis virus, *Clostridium piliforme*²⁷, K virus, mouse polyomavirus, mouse thymic virus...).

²⁵ « Outbreak of otitis media caused by *Burkholderia gladioli* infection in immunocompromised mice ». P.L. Foley et al, Comp Med. 2004, 54(1):93-9.

²⁶ « Reclassification of 30 Pasteurellaceae strains isolated from rodents » R. Boot R et M. Bisgaard Lab Anim. 1995, 29(3):314-9.

²⁷ Agent de la maladie de Tyzzer, rare actuellement (auparavant décrit comme une cause d'entérites graves des rongeurs)

²⁸ « FELASA Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies" Laboratory Animals 2002,36 <http://www.lal.org.uk/pdf/lafiles/LAfel2.PDF>

Tableau 5 - infections et parasites des rongeurs présentant un danger pour l'homme²⁹

Agent	Espèce(s) cible(s) ^{30,31}	Zoonose/ Facteurs de risque	Réglementation/ niveau de confinement
<i>Chlamydophila psittaci</i> ³²	oiseaux, rongeurs sauvages (rare)... → Infection aiguë multi-systémique		3
Dermatophytes : <i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> ...	Nombreuses (environnement) → Teignes		Zoonose 2 (<i>Microsporum</i>)
<i>Giardia</i> sp ³³	Rongeurs (environnement) → Entérite		2 (<i>G.intestinalis</i>)
Hantavirus	Rongeurs → Fièvre hémorragique avec syndrome rénal		3 (2 : puumala virus)
<i>Echinococcus</i>	Carnivores (Rongeurs= hôtes intermédiaires) → Hydatidose		Zoonose ; 3
<i>Hymenolepis nana</i>	Rongeurs (Homme)	Troubles digestifs	2
<i>Leptospira interrogans</i>	Nombreuses (rongeurs...), environnement : nombreux sérovars plus ou moins pathogènes Leptospirose (atteinte rénale...)		Zoonose ; 2 (<i>L.interrogans</i> ³⁴)
<i>Pasteurella multocida</i>	Nombreuses (carnivores) → Pasteurellose d'inoculation (morsure, griffure)		2 (souches virulentes)
<i>Salmonella</i> sp.	Nombreuses (vertébrés) → Salmonellose (atteinte digestive..)		2 (<i>S.enteritidis</i> et <i>S.typhimurium</i>)
<i>Spirillum minus</i>	Rongeurs (rat)	Syndrome algique (Sodoku)	Zoonose
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Rongeurs (rat)	Fièvre d'Haverhill	Zoonose ; 2
Virus de la lymphe chorioméningite : LCMV)	Rongeurs (souris)	Méningite	2 (3/souche neurotrope)

La plupart de ces infections sont asymptomatiques chez les rongeurs adultes (avec quelques exceptions : le virus de la lymphochorioméningite virale peut être mortel chez la souris infectée à l'âge adulte..).

Les mesures de biosécurité prises dans les élevages rendent ces zoonoses exceptionnelles chez les rongeurs de laboratoire ; néanmoins le risque zoonotique existe à partir des rongeurs sauvages.

Attention : l'hébergement des rongeurs avec des individus infectés d'autres espèces animales (lapins, carnivores..) peut occasionner leur contamination et majorer le risque zoonotique (*Francisella tularensis*, *Taenia/Cysticercus/Echinococcus*, *Toxoplasma gondii*..).

²⁹ <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/> (Agence de Santé Publique du Canada)

³⁰ La principale source d'infection humaine est citée entre parenthèse dans le cas où un groupe d'espèce cible est indiqué.

³¹ Les infections asymptomatiques ou subcliniques sont fréquentes

³² "Small mammals (Insectivora, Rodentia) as a potential source of chlamydial infection in East Slovakia." L. Cislakova et al, Ann Agric Environ Med. 2004, 11(1):139-43.

³³ Zoonotic aspects of giardiasis: a review." W. Kasprzak et al, et Parasitol. 1989, 32(2-3):101-8.

³⁴ <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/ll/leptospira.html>

Tableau 6 - Infections et parasites des rongeurs présentant une contagion et une morbidité élevées

Agent	Espèce(s) cible(s) et maladies
Ectromélie (poxvirus)	Souris : morbidité variable (léthargie-mortalité) selon les souches virales et murines en cause.
EDIM (rotavirus)	Souris : entérite des nouveaux-nés.
Kilham rat virus et Mouse Minute virus (parvovirus)	Atteintes embryonnaires et néonatales lors d'épizooties dans des colonies naïves.
MHV et SDAV (coronavirus)	MHV/souris et SDAV/rat : symptômes lors d'épizooties dans des colonies naïves (troubles respiratoires/viscéraux chez l'adulte, mortalité des nouveaux-nés). Forte contagiosité et forte prévalence.
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	Rongeurs : morbidité importante dans les souches murines sensibles (pneumonie exsudative). Endémies subcliniques dans de nombreuses espèces de rongeurs.
Agents des gales (<i>Myobia musculi</i> , <i>Radfordia</i> ...)	Rongeurs : morbidité variable selon les conditions d'entretien et les souches murines.
Sendai virus (paramyxovirus)	Rats/souris : morbidité importante en cas d'épizooties dans des colonies naïves : infections respiratoires et troubles de la reproduction. Forte contagiosité et forte prévalence.

Les agents listés ci-dessus causent des épizooties, mais ils peuvent pour la plupart persister également dans une colonie sous forme enzootique, en provoquant alors des infections subcliniques ou asymptomatiques.

Conduite à tenir en cas d'infection

Il existe des traitements antibiotiques, mais pas d'antiviraux ni de vaccins disponibles pour les rongeurs : la première règle est donc de prévenir et d'identifier rapidement tout problème infectieux. La prévention se fait sur le contrôle adapté de l'entrée des animaux (certificats sanitaires, quarantaine) et sur les barrières (tenues de protection, ventilation, autoclavage des matériels et litières, traitement de l'eau...). La conduite à tenir en cas d'infection est essentiellement basée sur l'euthanasie des malades et porteurs, l'isolement et la décontamination des zones infectées. On n'envisagera le traitement médical individuel ou collectif, accompagné d'un isolement des lots atteints jusqu'à guérison complète, que pour des animaux de grande valeur.

En pratique, les colonies de rongeurs infectées et/ou parasitées peuvent être décontaminées selon une ou plusieurs des modalités suivantes :

- Gestion sanitaire stricte de la colonie : élimination des malades et porteurs (attention à la fréquence du portage asymptomatique chez les individus reproducteurs), diminution ou arrêt des flux animaux (réduction de la reproduction...), et redémarrage de l'animalerie à partir des animaux indemnes, dans des locaux désinfectés et en utilisant des matériels

décontaminés. Un suivi attentif de l'infection doit être réalisé pour vérifier qu'il n'y a pas de ré-émergence (sérologies répétées...). Le maintien en parallèle, dans des locaux contigus, d'individus porteurs et indemnes est une démarche risquée.

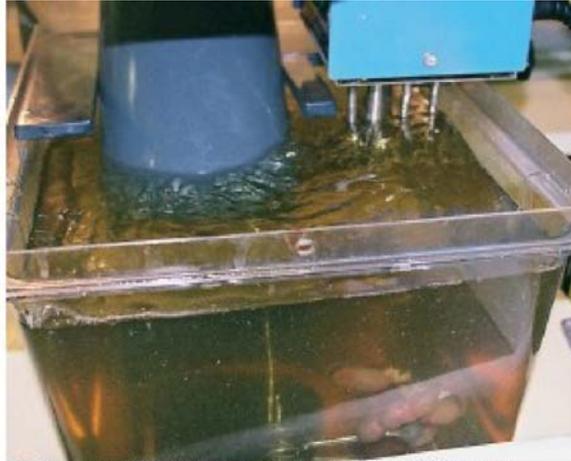
- Décontamination par un processus d'adoption de nouveaux-nés, ou par transplantation embryonnaire : les infections qui ne passent pas ou peu la barrière placentaire peuvent être éliminées si les nouveaux-nés, prélevés immédiatement avant terme par une hystérectomie en condition aseptique (avec euthanasie des mères), sont adoptés par des nourrices indemnes. Les méthodes de transplantation embryonnaire, maintenant bien développées chez les rongeurs, sont encore plus fiables dans la mesure où peu d'infections atteignent les cellules germinales et les embryons. Ces méthodes de décontamination sont efficaces (même si plusieurs agents infectieux et parasites sont concernés), mais elles sont contraignantes : il faut organiser un schéma de reproduction respectueux des contraintes génétiques, organiser l'adoption/transfert par des femelles nourrices/réceptives synchronisées, et tenir compte des délais nécessaires à la reconstitution d'un effectif suffisant et à la vérification de la décontamination (ces services sont souvent disponibles sous forme de prestations commerciales).

Figure 5 - Principes de la décontamination de lignées de rongeurs a) par hysterectomie aseptique, b) par transplantation embryonnaire (photos JP Champier et E Gomas, Charles River Laboratories, France).

(a)



1-hysterectomie (obtention de l'uterus gravide contenant les foetus à terme),



2- transfert de l'uterus dans un isolateur à travers un bain germicide (rapidement!)



3- ouverture de l'uterus et sélection des nouveaux-nés viables



4-adoption des nouveaux-nés par une femelle de statut sanitaire défini, synchronisée

(b)



1- collecte des embryons à partir de l'utérus de la femelle donneuse



2- implantation des embryons dans l'utérus de la femelle receveuse

Remerciements

Mes remerciements à François Veillet (ancien Directeur du Laboratoire de Diagnostic sanitaire et génétique, Charles River Laboratories, France), pour ses corrections et commentaires attentifs.

Pour en savoir plus

- « Infectious Diseases of Mice and Rats » 1991, Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats, Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 415 pages, National Academic Press ISBN 0-309-06332-9,
- « Diagnostic microbiology for laboratory animals », I. Kunstyr ed, 1992, GV-SOLAS volume 11, Gustav Fischer Verlag ASIN : 3437306928
- « Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research » D.G. Baker, Clin Microbiol Rev. 1998, 11(2):231-66
- « 10 year long monitoring of laboratory mouse and rat colonies in French facilities: a retrospective study » L. Zenner et J.P. Regnault Lab Anim. 2000, 34(1):76-83
- « Risks of infection among laboratory rats and mice at major biomedical research institutions. » R.O. Jacoby and J.R. Lindsey. 1998. ILAR J 1998, 39(4):266-71
- « Handbook of laboratory animal bacteriology » A.K. Hansen, 2000, CRC Press, 255 pages, ISBN 0-8493-2913-2
- « Parasites of Laboratory Animals » D.Owen Laboratory Animals HandBook 12. 1992, 170pages, ISBN1-85315-159-9