

Maladies, parasites et agents infectieux des Primates non humains

Fanélie Wanert, Samuel Vidal

Fanélie Wanert : Centre de Primatologie - Université Louis Pasteur - Fort Foch 67207 Niederhausbergen.
Samuel Vidal : Ecole Nationale Vétérinaire Lyon.

Anatomiquement, l'Ordre des Primates (dont l'homme fait partie) se caractérise par :

- Un manque de spécialisation (adaptation aux différentes situations)
- Une denture composée d'incisives, canines, prémolaires et molaires (régime omnivore)
- Plantigradie, pentadactyles (main préhensile) avec pouce et gros orteil (hallux) mobiles
- Ongles plats
- Vision développée (vision stéréoscopique)
- Position assise et bipédie possibles
- Cerveau complexe et développé
- Relations sociales intenses

Le terme Primate Non Humain (PNH) recouvre environ 250 espèces de taille, de mœurs et de régime alimentaire variés, dont la zone de distribution naturelle se situe majoritairement dans l'hémisphère Sud en zone intertropicale.

Les Primates les plus archaïques du sous Ordre des Prosimiens se retrouvent majoritairement endémiques à Madagascar (lémurs) avec quelques espèces (galagos, loris) qui ont persisté en Afrique continentale et en Asie.

Les Primates que l'on peut appeler communément singes (Simiens) se répartissent entre l'Amérique du Sud (Singes du Nouveau Monde) et l'Afrique/Asie (Singes de l'Ancien Monde). En dehors de cette bande, on trouve également quelques PNH en Afrique du Nord (Magots) et au Japon (Macaques japonais).

Tous les PNH sont considérés comme des espèces menacées d'extinction et sont protégés par la Convention de Washington (CITES) qui régleme leur commerce à l'échelle internationale.

On ne rencontre en Recherche pas plus de 10 espèces de PNH représentant chacun des 3 groupes précités (Prosimiens, Singes du nouveau Monde et Singes de l'ancien Monde) et étant classées, sauf exception, en annexe II de la CITES (exploitation contrôlée mais autorisée à des fins scientifiques).

Pour détenir ces animaux, en plus des agréments liés aux locaux d'hébergement et d'expérimentation, une

personne de la structure d'hébergement doit être titulaire d'un certificat de capacité à la détention de ces espèces sauvages. Ainsi, cette personne doit démontrer avoir une bonne connaissance des particularités, des conditions d'entretien et des maladies de ces animaux: Seul un titulaire de Capacité d'élevage peut faire la demande à la Direction Régionale de l'Environnement de permis CITES pour l'importation de PNH de pays tiers (échanges intracommunautaires non soumis à la réglementation CITES pour les espèces en annexe II).

Le modèle primate idéal est celui qui fait appel à une espèce de PNH dont les caractéristiques physiologiques, endocriniennes et immunologiques sont bien connues et dont la fourniture peut être aisée et régulière. Une grande partie de l'utilisation des PNH en recherche se fait dans les domaines de la reproduction, des maladies dégénératives, des neurosciences et de l'infectiologie. Actuellement, en Europe, les modèles les plus développés font appel (par ordre d'utilisation en effectif) :

- aux macaques, cercopithécidés asiatiques de taille moyenne :

le macaque Rhésus (*Macaca mulatta*) modèle historique en recherche qui est maintenant supplanté par le macaque Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) dont les possibilités d'approvisionnement et les garanties sanitaires (élevages de l'Ile Maurice indemnes d'herpes B) sont nettement supérieures.

- à des cercopithécidés africains de taille moyenne :

Le babouin (*Papio spp*) et le singe vert (*Chlorocebus aethiops*)

- à de petits singes d'Amérique du Sud:

le singe écureuil (*Saimiri sciureus*) et le Ousititi à toupets (*Callithrix jacchus*)

- à des lémuriens de très petite taille

le Microcèbe (*Microcebus murinus*), originaire de Madagascar, mais dont l'élevage en captivité en France est bien maîtrisé.

L'utilisation des grands singes n'est plus autorisée en Europe, le dernier Centre détenant des chimpanzés a arrêté ses études sur ce modèle en 2000.

Actuellement, l'utilisation des Primates Non Humains en recherche concerne des animaux qui proviennent d'élevages situés dans les zones d'habitat naturel des PNH. Ce sont des animaux issus de capture, élevés en plein air dans des zones tropicales dont les produits nés en captivité (F1) sont exportés vers les pays utilisateurs. Une tendance vers la production de F2 est observée dans les élevages mauriciens de macaques *Cynomolgus*.

A l'opposé, on peut encore être confronté à des animaux capturés dans leur milieu naturel qui sont expédiés vers les laboratoires après une quarantaine poussée mais qui n'exclue pas la transmission de certaines pathologies latentes (tuberculose, rétroviroses, herpèsviroses...). La réglementation sanitaire française à l'import (Arrêté du 19/07/02 en annexe 2) et les recommandations européennes vont à l'encontre de ce type d'approvisionnement (<http://www.coe.int/T/E/Legal_affairs/Legal_co-operation/Biological_safety%2C_use_of_animals/Laboratory_animals/>).

Plus rarement, il est possible de trouver des PNH élevés dans les pays d'implantation des laboratoires. Ces élevages, moins productifs, sont généralement plus confinés et apportent de meilleures garanties sanitaires.

En laboratoire, ces animaux sont en général encore très proches de l'état sauvage et la connaissance de leur pathologie est cruciale

pour la qualité des travaux et la sécurité du personnel. En effet, la proximité phylogénétique des PNH avec l'homme d'une part, et leur origine géographique tropicale qui correspond aux zones d'endémie d'un bon nombre de maladies infectieuses d'autre part, rendent le risque zoonotique plus important.

Le risque qu'un animal soit porteur d'agents pathogènes responsables de zoonoses graves est en relation avec sa position taxonomique et sa région d'origine. On peut considérer que le risque va croissant dans l'ordre suivant : Prosimiens, ouistitis et tamarins, (Nouveau Monde), Cercopithécidés et singes anthropoïdes (Ancien Monde).

Ce risque est également plus grand chez les PNH capturés dans la nature que chez ceux élevés en captivité et gardés dans des conditions bien définies sous surveillance vétérinaire. Le fournisseur et l'Administration Vétérinaire des pays exportateurs ne pouvant généralement fournir que des informations sanitaires très limitées pour les PNH capturés dans la nature.

Pourtant, ces notions sont complexes, car les agents infectieux sont souvent spécifiques d'un groupe de PNH, ils peuvent s'exprimer par une pathologie différente s'ils sont transmis à un hôte accidentel (exemple des herpes virus) et sont souvent réactivés par le stress de la translocation et de la captivité.

Figure 1 - Principales espèces de PNH utilisés dans les laboratoires (Centre de Primatologie ULP - Station de Primatologie CNRS)

Microcèbe
(*Microcebus murinus*)



Ouistiti
(*Callithrix jacchus*)



Singe écureuil
(*Saimiri sciureus*)



Macaque Cynomolgus
(*Macaca fascicularis*)



Macaque Rhesus
(*Macaca mulatta*)



Singe vert
(*Chlorocebus aethiops*)



Babouin
(*Papio* sp)



Maladies non infectieuses

L'étude des biotopes, les modes de locomotions, ainsi que les structures sociales ou les régimes alimentaires des primates en milieu naturel montrent une grande richesse de situations. Néanmoins, si l'on se risque à dégager des traits communs, on constate que les PNH sont des animaux actifs dans un monde en 3 dimensions, aux capacités sensorielles développées, avec une vie sociale complexe et un régime alimentaire varié et changeant au cours des saisons.

En laboratoire, on propose généralement, uniquement, à l'animal à boire et à manger en self-service, une cage, au mieux une volière, et pour contact social, quelques congénères qu'il n'a pas choisis et des soigneurs.

L'écart conséquent entre les conditions naturelles et le laboratoire sont la cause de bien des pathologies d'origine nutritionnelle, endocrinienne et comportementales.

Les primates captifs doivent être confiés à du personnel qualifié, averti des besoins des animaux et de leur modes d'expression et de communication afin de détecter d'éventuels troubles, mal-être ou signes cliniques anormaux. Le répertoire comportemental des principales espèces de primates retrouvées en laboratoire (macaques, babouins, ouistitis) est présenté en annexe 1.

Il faut rappeler que les PNH sont omnivores (à tendance insectivore, frugivore voire carnivore selon les espèces) et que l'apport protéique dans la ration doit être de 25% pour les Prosimiens et les Singes du Nouveau Monde, contre 15% pour les Singes de l'Ancien Monde. Il faut aussi retenir le besoin pour les Singes du Nouveau Monde de trouver dans leur alimentation de la Vitamine D3 (d'origine carnée) car ils ne peuvent la synthétiser en l'absence de rayons UV à partir de la Vitamine D2 (d'origine végétale) comme peuvent le faire les Singes de l'Ancien Monde.

L'alimentation industrielle est conseillée en laboratoire car des gammes extrudées adaptées aux différents groupes de PNH sont disponibles, permettant de couvrir tous leurs besoins avec une formulation stable. Un complément de fruit et légumes frais est néanmoins nécessaire pour éviter la lassitude des animaux, assurer un apport en vitamines et contribuer à un enrichissement qui passe par la recherche et la manipulation de nourriture (plus de 60% du temps en milieu naturel).

Il faut se méfier des habitudes alimentaires des PNH pour lesquels :

- l'accès à la nourriture est fortement conditionné par la hiérarchie sociale (fractionner les repas dans l'espace et le temps),
- les préférences alimentaires sont dépendantes du goût et de la consistance des aliments (consommation sélective, distribuer en premier les croquettes, éliminer les aliments souillés),

- Le gaspillage est systématique (installer des mangeoires extérieures, majorer la ration.).

Les principales causes de consultation sont les blessures que s'infligent les animaux (plaies par morsures, abcès, amputations d'extrémités) et les troubles digestifs (diarrhées, dilatation stomacale, occlusions intestinales, prolapsus rectal) pouvant être liés à des agents infectieux (cf. paragraphe suivant), à l'ingestion de corps étrangers mais bien souvent conséquents à un état de stress.

De même, le mal-être, l'anxiété, l'ennui ou des problèmes sociaux peuvent avoir des conséquences physiologiques graves (agressivité, dépilations, auto-mutilations, stéréotypies..).

Chez les animaux vieillissants, on commence à voir apparaître des troubles tels que le diabète de type II, des insuffisances rénales chroniques ou des pathologies articulaires.

Peu de processus néoplasiques malins ont été décrits, principalement des tumeurs des tissus mous.

En mettant en œuvre des moyens simples et avec une bonne formation du personnel, il est possible d'offrir aux PNH un environnement compatible avec leur équilibre physiologique et psychologique. Une fois en place, l'équilibre est fragile. Tout dérèglement peut produire un stress pathogène.

Le principal bouleversement dans la vie du PNH issu d'un élevage, et a fortiori s'il vient du milieu naturel, est souvent son arrivée en animalerie. La mise en place du nouvel environnement doit se faire progressivement, en tenant compte d'un temps d'acclimatation.

La formation artificielle de groupes sociaux peut occasionner des conflits parfois à l'origine de blessures importantes. En outre, la mise en présence d'animaux étrangers les uns aux autres doit se faire par étapes (contact auditif, visuel, puis toucher à travers une grille...) sous la surveillance attentive d'un personnel compétent, l'agencement des volières et le regroupement des animaux en territoire « neutre » sont des facteurs de réussite importants pour l'allotement.

L'environnement doit être sécurisant et doit pouvoir offrir la possibilité au PNH d'exprimer un nombre optimal de séquences comportementales naturelles. Il faut constituer des groupes sociaux harmonieux (ou au moins héberger les animaux par paires compatibles), et éviter tout isolement individuel.

Il est possible d'habituer des animaux aux procédures et aux manipulations par des techniques de renforcement positif. Cela peut prendre du temps et requiert du personnel qualifié, ce qui n'est pas toujours compatible avec un planning d'expérimentation. Cependant, ce conditionnement permet de limiter considérablement le stress et est inscrit dans les recommandations européennes.

Parasitoses

Le parasitisme est l'une des entités pathologiques les plus communes dans les colonies de PNH.

Un grand nombre de protozoaires et d'helminthes ont été décrits comme pouvant infester la plupart des groupes de primates. Certains sont considérés comme non pathogènes, ou du moins n'ayant pas d'effets préjudiciables démontrés pour leur hôte. Un grand nombre néanmoins peut entraîner des désordres physiologiques, des pertes nutritionnelles ou occasionner des lésions propices au développement de surinfections secondaires. Le risque d'excrétion et de transmission de ces germes en laboratoire est exacerbé par le confinement, le stress, les paramètres environnementaux chauds et humides et la promiscuité entre les individus.

Les PNH sont naturellement porteurs de protozoaires digestifs commensaux ou opportunistes, souvent sans expression clinique, et sont à même de contaminer leur environnement par l'émission dans leurs selles de kystes ou de formes végétatives dont la transmission à leurs congénères ou aux manipulateurs se fait exclusivement par voie orofécale.

Les helminthes digestifs monoxènes des PNH sont également susceptibles d'infester l'homme par ingestion d'œufs (ou, pour certains, par passage transcutané des larves), alors que les parasites hétéroxènes voient leur cycle enrayé en animalerie close.

Ainsi des parasites sanguins tels que le *Plasmodium* qui persistent chez les PNH sans développer de maladie (mis à part pour les grands singes), ne représentent pas de risque zoonotique en l'absence de l'insecte vecteur dans le contexte confiné de nos laboratoires.

Les primates sont aussi sensibles aux agents de teigne, gale et divers insectes hématophages non spécifiques, qu'ils peuvent retransmettre à l'homme par contact direct ou par le biais de l'environnement.

Les procédures réglementaires de quarantaine imposent des déparasitages internes et externes des PNH avant leur expédition vers les laboratoires.

Théoriquement, on ne doit pas trouver de parasitose majeure chez ces animaux. En revanche, si c'était le cas, la présence de parasites doit être détectée et traitée rapidement. La stratégie à mettre en œuvre dépend de la nature des agents parasitaires détectés et de l'objectif d'utilisation des animaux pour la recherche. Le choix du traitement, voire, dans certains cas, le choix de tolérer la présence d'un agent parasitaire à bas bruit, tel qu'un

protozoaire, doit être réfléchi et validé par le vétérinaire sanitaire de l'animalerie :

Il n'est pas rare en effet de constater la présence d'un certain nombre de protozoaires digestifs chez les PNH. Une diagnose précise doit faire la part entre les agents pathogènes et éventuellement zoonotiques (*Entamoeba histolytica*, *Hymenolepis nana*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas*), les opportunistes ou les commensaux (*Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba coli*, *Blastocystis hominis*, *Pseudolimax butschlii*,...). L'isolement de protozoaires considérés comme pathogènes pourra justifier d'un traitement, mais surtout confortera le manipulateur dans le respect des mesures d'hygiène.

En effet il est très difficile de blanchir des PNH infectés par un protozoaire digestif. Les traitements chimiothérapeutiques (métronidazole, antibiotiques) peuvent faire baisser durablement la quantité de protozoaires, mais rarement les faire disparaître totalement du tube digestif. Or, une infestation en quantité raisonnable par des amibes, des ciliés et autres cryptosporidies peuvent être tolérés par un PNH en bonne santé. Ce n'est qu'en cas d'affaiblissement que les pathologies digestives, parfois graves, peuvent apparaître.

On peut donc envisager de tolérer la présence, à bas bruit de ces protozoaires, dans le cas où il s'agit d'espèces non zoonotiques, et si l'on envisage une utilisation des PNH dans des conditions où une immunosuppression ne devrait pas apparaître.

Dans le cas de la présence d'helminthes, de nombreuses molécules anthelmintiques (ivermectine, doramectine, pyrantel, febentel, fenbendazole, mebendazole, praziquantel...) sont disponibles.

En tout état de cause, une injection d'ivermectines est fortement conseillée lors de l'arrivée des animaux, puis régulièrement, au moins tous les six mois. L'utilisation d'autres molécules en alternance sera intéressante sur des Helminthes (ex trichures) qui seraient détectés en coprologie et qui s'avèrent peu sensibles aux injections uniques d'ivermectines.

Maladies infectieuses et infections par les virus et les bactéries

Par manque de données, nous ne pouvons lister de façon exhaustive tous les agents infectieux que les singes pourraient transmettre à l'homme (maladies émergentes, porteurs asymptomatiques...). Les principales viroses transmissibles par les singes en captivité sont la

rage, l'herpès B, les hépatites virales et les rétrovirus. Mais ce sont plutôt les infections bactériennes qui continuent d'être une cause importante et fréquente de maladie et de mortalité chez les PNH.

Plusieurs de ces agents infectieux sont des agents d'anthropo-zoonoses sévères. Deux mesures de précaution se justifient pleinement :

Tout d'abord, le choix attentif du fournisseur est primordial: il se fera en fonction de sa situation géographique et de la fiabilité de la traçabilité qu'il peut fournir en matière de suivi sanitaire et généalogique. Certains éleveurs sont capables de garantir l'absence durable et fiable d'agents comme l'Herpès B de leur élevage (Ile Maurice).

Ensuite, on appliquera une quarantaine soignée à l'arrivée des animaux en France. Pour cela, le suivi des animaux à l'arrivée doit être absolument individuel. Aussi, l'hébergement doit, momentanément, permettre d'isoler les animaux les uns des autres, autant que possible, et bien que cela soit contre-indiqué à long terme sur un plan éthologique.

Le local de quarantaine doit respecter un niveau de bioconfinement fiable.

Dans la mesure du possible, le personnel affecté à cette tâche doit être choisi avec soin.

La quarantaine à l'introduction, qui dure en moyenne 6 semaines (*non réglementaire*), est donc une étape très importante pour rechercher des infections asymptomatiques et c'est le moment privilégié pour réaliser des examens complémentaires ciblés.

Tout d'abord, un examen clinique individuel doit être réalisé dans la semaine qui suit l'arrivée. Il doit toujours avoir lieu sur un animal anesthésié pour permettre une manipulation complète en sécurité et la réalisation de prélèvements.

Le protocole sanitaire à l'accueil des animaux doit prévoir :

- un examen clinique poussé (vérification de l'identification, pesée, muqueuses, nœuds lymphatiques, gestation...)
- un prélèvement de sang pour la recherche d'affections inapparentes
- des prélèvements de selles pour coprologie.
- un test tuberculinique.
- On peut également prévoir une vermifugation dès l'arrivée.

Le choix des investigations que l'on va réaliser est important. Si les tests de dépistage des agents parasitaires ou bactériens (*Salmonelles*, *Shigelles*, *Yersinia*...) sont assez communs à toutes les espèces de PNH et proposés par de nombreux laboratoires de diagnostic, les

analyses sérologiques et recherches virales font appel à des techniques beaucoup plus spécifiques et ne sont assurées que par quelques laboratoires européens ou américains. Le coût de telles analyses et les contraintes d'acheminement des échantillons biologiques rendent impératif le choix raisonné des investigations à mener selon les espèces, l'origine des individus (Herpes B et macaques asiatiques, non mauriciens, SIV et singes africains...) et le statut sanitaire exigé par les études auxquelles ils sont destinés.

Le référentiel publié par FELASA (<http://www.felasa.org/recommendations.htm>) détaille les examens à réaliser à la quarantaine selon les espèces, ainsi que la fréquence à laquelle ils doivent être répétés durant le séjour des animaux en laboratoire.

Ainsi, on peut considérer :

- les agents pathogènes zoonotiques rédhibitoires pour l'utilisation des animaux (rage, Herpès B, filovirus, tuberculose, ...)
- les agents dont on sait qu'ils ne sont pas pathogènes dans des conditions « normales » mais qui pourraient émerger dans des conditions expérimentales particulières (rétrovirus, hépatites, entérobactéries, parasitoses..)
- des agents dont la présence peut contaminer des prélèvements, gêner certaines analyses ou interférer avec des protocoles de recherche (foamyvirus, CMV, SV40, mycoplasmes, rougeole...)

Deux zoonoses graves sont difficiles à dépister : l'Herpès B et la tuberculose. Dans l'état actuel des moyens diagnostics, même en cas de dépistage individuel négatif à l'arrivée, la prudence est nécessaire si l'on sait que les singes proviennent de zones où ces pathogènes sont présents.

L'Herpès B du macaque

Le premier cas humain connu d'Herpès B date de 1932 et a été mortel. Le patient (Dr WB) avait été mordu par un macaque rhésus (*Macaca mulatta*) captif 20 jours avant son décès. Le début des études sur cette entité pathologique date de cette époque.

Cette zoonose majeure est peu fréquente: on compte à ce jour 34 cas déclarés, dont 28 sont effectivement documentés. Sur ces 28 cas, 25 se sont traduits cliniquement par des signes d'encéphalomyélite (ou d'autres signes neurologiques) et 17 ont entraîné la mort. Un certain nombre de personnes survivantes gardent des séquelles définitives à type de paralysie. Ces cas sont essentiellement survenus aux USA, et de manière plus anecdotique au Canada et au Royaume-Uni.

Il faut encore préciser que tous les cas humains dont l'origine a pu être établie sont liés à des macaques rhésus en laboratoire. Par exemple, on ne connaît pas de cas en Asie du sud-est, là où les macaques sont présents naturellement ni de cas avec des macaques de parcs zoologiques ou de particuliers.

A ce jour, on considère par principe de précaution que le risque représenté par le virus B doit être pris en considération chez toutes les espèces asiatiques du genre *Macaca* (macaques). La découverte des alpha herpès virus correspond à une période où de nombreux singes étaient importés d'Asie et d'Afrique pour tester les vaccins humains contre la poliomyélite.

Ainsi, de nombreux herpès virus ont été identifiés chez diverses espèces de Primates (dont l'homme avec le HSV-1 et HSV-2, les babouins et l'herpes papio Virus 2, le vervet et le SAV8, les tamarins, les marmousets, les saïmis et les atèles qui ont aussi des herpès virus spécifiques), ce qui peut d'ailleurs représenter une source de confusion pour le diagnostic de l'Herpès B car certains tests ELISA croisent pour tous ces herpès virus.

Pour chacun de ces virus, seule une maladie bénigne est observée quand ils infectent leur hôte naturel. Il faut retenir que la pathogénicité des herpès virus se révèle exacerbée par un passage sur un hôte accidentel. Selon les cas observés, ces infections croisées s'avèrent particulièrement graves pour l'homme infecté par le virus B du macaque, pour certains singes du nouveau monde (marmousets) infectés par les virus humains ou l'herpès B et pour certains cercopithécidés africains (cercocèbes, babouins et colobes) infectés par le virus B du macaque. Les cas de contamination interspécifiques ont été observés en captivité par voie naturelle et surtout par voie expérimentale. Pratiquement, on pourrait donc conclure que toutes les espèces de PNH sont potentiellement sensibles au virus B, même si un petit nombre seulement (Macaques asiatiques) en a été trouvé naturellement porteur.

La maladie " naturelle " a été observée chez de jeunes macaques rhésus (1 à 2,5 ans) lors de leur regroupement par lots après leur importation. Environ 2% ont montré une lésion (vésicule) sur la langue, plus rarement sur les lèvres. Les vésicules sont remplacées par des ulcères au bout de 3 à 4 jours et tout cicatrise en 7 à 14 jours. Le liquide de ces aphtes contient le virus. Aucun signe général n'accompagne ces vésicules, repérées car recherchées dans le cadre d'un programme d'étude. Les mêmes signes ont été observés chez quelques autres espèces de macaques asiatiques, parfois accompagnés de signes cliniques. Les macaques rhésus (*M.mulatta*) et crabier (*M. fascicularis*) semblent être les espèces

réservoir du virus, mais il s'agit aussi des espèces les plus utilisées en recherche. Le virus a été néanmoins isolé chez d'autres espèces. Il faut retenir que seul un faible pourcentage d'animaux porteurs et excréteurs du virus dans leur salive présente des signes herpétiques (aphtes, vésicules, conjonctivite...). L'examen clinique ne permet donc pas à lui seul d'éliminer le risque herpétique chez un macaque apparemment sain

Le portage viral une fois l'animal infecté est permanent, le virus pouvant rester latent dans les ganglions trigéminalisés. Par contre l'excrétion virale par l'animal est plus rare et inféodée à un état de stress (captivité, manipulation, transport...). La prévalence sérologique peut varier de 10% à 20% (jeunes animaux capturés en Inde) à 70% voire 90 à 100% (animaux captifs hébergés en groupe) et elle augmente avec l'âge des animaux.

Tous les fluides et sécrétions peuvent être contaminants (nous n'avons pas confirmation de la contagiosité des excréments et de l'urine). La salive, les sécrétions conjonctivales et génitales semblent être les plus chargées en virus.

La transmission entre animaux est essentiellement directe et horizontale (pas de transmission fœtale confirmée) et se fait à l'occasion de morsure, griffure et contacts sexuels. Chez les macaques, la transmission par voie vénérienne est en effet possible. Il s'agit même de l'une des voies de contamination décrites chez les animaux adultes.

La faible résistance de l'agent dans le milieu extérieur est un obstacle à la transmission indirecte, la transmission par aérosol semble peu probable. Les voies d'entrée sont représentées par les muqueuses, les plaies consécutives à des morsures ainsi que les voies respiratoires et digestives (muqueuses nasales et buccales).

Les modes de transmission du Macaque à l'homme n'ont pas été clairement établis dans tous les cas : dans 20 cas sur 28, le mode d'exposition est bien connu et consiste en une inoculation directe du virus par le singe ou ses fluides et tissus:

- Morsure, projection oculaire, égratignure par un élément saillant d'une cage souillée, piqûre d'aiguille.
- 2 cas de transmission aérienne suspectés, 1 cas de contamination par manipulation d'un crâne de rhésus à mains nues, 1 cas de transmission inter-humaine par échange d'un dermo-corticoïde cutané.

La sérologie n'est pas fiable. En effet, lors de la contamination de l'animal, l'introduction du virus dans le corps provoque une réaction sérologique faible et non durable. Ensuite, le virus reste à l'état latent dans des ganglions nerveux du

macaque. Au cours d'un stress, d'un affaiblissement du singe, le virus peut se multiplier et être excrété à nouveau. A ce moment-là, il peut provoquer une réaction sérologique détectable.

Donc, on observe parfois un portage latent indétectable chez certains macaques (attention aux jeunes animaux importés d'Asie) tant que le virus n'est pas excrété à nouveau.

La meilleure protection contre l'Herpès B est une grande prudence durant la manipulation d'animaux dont le statut sanitaire n'est pas connu. Une procédure de déclaration des morsures et griffures doit être respectée. rigoureusement avec alerte systématique du médecin du travail issu d'une zone non indemne d'Herpès B, il faut rapidement effectuer :

- 1- une recherche du virus par une PCR sur des écouvillonnages réalisés sur les amygdales du singe ou sur des lésions que l'on aurait observées dans la bouche
- 2- un suivi sérologique de la personne mordue en tenant compte du taux d'anticorps basal, au moment de la morsure, de la personne mordue. Il faut donc absolument effectuer une prise de sang au plus tôt après l'évènement. En effet, on suivra ainsi l'évolution d'une éventuelle infection, même chez une personne qui présente un taux basal d'anticorps à cause d'une infection ancienne par l'herpes simplex humain.

La Tuberculose

Toutes les espèces de PNH sont sensibles aux Mycobactéries responsables de la tuberculose (*M. bovis* et *M. tuberculosis*), bien qu'aucune ne soit spécifique aux singes. Ils sont donc contaminés par l'homme ou d'autres espèces animales avant de développer la maladie à bas bruit, de redistribuer le bacille via l'aérosol ou les excréments, et de mourir de l'infection.

C'est principalement une affection des poumons transmise par aérosol, mais elle peut avoir une atteinte digestive si la porte d'entrée du bacille est orale.

Les signes cliniques restent néanmoins variés et non spécifiques, on retiendra : une toux persistante, dyspnée, de l'anorexie, fatigue, perte de poids chronique, mais un diagnostic basé seulement sur la clinique est souvent impossible.

Le test intradermique

Il semble être un des indicateurs les plus prédictibles en routine et doit être répété régulièrement.

0,05 à 0,1 ml de MOT ou PPD (soit 2000 unités) sont injectés en voie intradermique stricte dans la paupière ou au niveau abdominal (pour les marmousets et tamarins), les tests sont faits sous anesthésie générale. La lecture se fait à 24, 48 et 72 h par un vétérinaire ou un technicien qualifié, les réponses sont notées selon un système graduel ainsi que tout signe clinique concomitant.

La réaction d'hypersensibilité est parfois difficile à interpréter. Le type de tuberculine à utiliser, la fréquence et l'espacement des tests sont autant de points non uniformisés en Europe qui mettent en avant les failles de ce test en termes de spécificité et de sensibilité. En cas de doutes, il est impératif d'avoir recours à d'autres examens complémentaires (radio, lavage broncho alvéolaire, coelioscopie...), seul l'examen nécropsique amenant en général un diagnostic de certitude.

Toutefois, des kits de diagnostic sérologique (ex : Primagam ND) sont en cours de validation et on peut espérer une détection efficace des porteurs sains d'ici 2007 : ces tests consistent en un dosage ELISA de l'interferon gamma après stimulation antigénique in vitro des leucocytes sur un prélèvement sanguin hépariné de 2 ml.

Conclusion

Le suivi médical des PNH résulte d'un compromis entre la gestion individuelle des animaux (liée à leur hétérogénéité - âge, sexe, origine, statut sanitaire - mais aussi à leur valeur) et la gestion collective d'un effectif. Le contrôle du statut sanitaire des animaux doit se faire à leur arrivée dans le laboratoire mais aussi régulièrement tant qu'ils sont maintenus sur le site. Les principaux agents infectieux zoonotiques transmis par les primates sont regroupés en annexe 3.

Plus les études sont complexes et plus il apparaît nécessaire d'établir des normes sévères pour homogénéiser les animaux (limiter les fournisseurs et isoler les lots, établir des schémas de prophylaxie selon l'âge...). De nombreuses raisons sanitaires aussi bien qu'éthologiques et éthiques font donc préférer de loin l'utilisation de PNH issus d'élevages contrôlés.