

République Algérienne
Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et la Recherche
Scientifique
Ecole Nationale Supérieure
Vétérinaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية
الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de Magister

Option : Immunologie Animale

Thème :

*Etude séro-épidémiologique de l'infection au
virus du Maedi- Visna dans quelques élevages
ovins de l'Ouest de l'Algérie*

Présenté par : BELBOULA Hadir

Jury :

M. HAMDI TM	Professeur, ENSV	Président
Mme AZZAG N	Maître de conférences classe A, ENSV	Promoteur
Mme GHALMI F	Professeur, ENSV	Co-promoteur
Mme HAFSI F	Maître de conférences classe A, ENSV	Examineur
Mme BOUKHORS K	Professeur, ENSV	Examineur

Année Universitaire : 2016/2017

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie Dieu de m'avoir donné la force, la volonté et le courage afin de mener à bon terme ce modeste travail.

Je tiens à remercier ma promotrice Dr AZZAG N et ma co-promotrice Pr GHALMI F, pour la confiance qu'elles m'ont accordée en acceptant d'encadrer ce travail.

Je remercie les membres de jury, Pr Hamdi (Professeur- ENSV), qui nous a fait le très grand honneur d'avoir accepté la présidence du jury, hommages respectueux. Mes remerciements vont également à Dr Hafsi (Maitre de Conférence Classe A - ENSV) et Pr Boukhors K (Professeur – ENSV) pour avoir accepté de juger ce travail en tant qu'examineurs. Je leurs adresse mes sentiments les plus respectueux.

Je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes : M Bedrani Kamel, Dr Touahri, qui m'ont beaucoup aidé dans le travail de terrain ; M. Bernard China, pour sa disponibilité et ses réponses à toutes mes questions ; Dr Tennah, Dr Souames, Smail A, Ghania B, Lynda A, Chahira A , qui ont fait le nécessaire afin que je puisse terminer mon travail dans les meilleures conditions possibles. Je tiens à vous présenter mes vifs remerciements.

Je remercie vivement Dr Muhammad Shuaib et Dr. Rodolfo Villagra-Blanco pour leur grande aide.

Evidemment, mon travail n'aurait pas lieu d'être sans la participation des éleveurs de Oued el Fodda, Sig et Gdyel, un grand merci pour le temps qu'ils nous ont bien voulu consacrer et pour leur accueil, j'adresse un remerciement tout particulier à Ami Slimane et sa famille.

Je remercie, Hind B, Yasmine K, Marwa M, Loubna B, Fadwa M pour leurs soutiens et leurs disponibilités, merci pour tous ces petits moments de bonheurs que vous m'avez fait vivre.

Enfin, je voudrais remercier très chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, chacun à sa façon dans ce modeste travail.

DEDICACE

A mes chers parents (Ahmed et Samira)

Ma très chère maman, mon très cher papa. Rien ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour tout ce que vous faites pour moi. Si je suis là, c'est grâce à vous et grâce à vos prières incessantes. Merci de m'avoir soutenu et de m'avoir supporté merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir inculqués de vraies valeurs et de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Que ce travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices et le témoignage de ma gratitude et de mon grand amour.

A ma très chère jumelle Hind

Ma moitié, ma confidente, celle qui est toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. L'unique personne avec qui je me sens moi, la seule à me connaître parfaitement et même mieux que moi-même ! Avec toi je me sens revivre. Hind, T'es la plus belle chose qui me soit arrivée :')

A mes frères Imed et Raouf et ma sœur Amina qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

A mon très cher beau-frère Bedrani Kamel

Plus qu'un beau-frère, tu étais toujours là pour moi, pour me soutenir, m'encourager, aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour tous que vous avez faits pour moi, vous étiez là pour moi à tout moment. Toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A mes chers neveux Firas, Baraa et Mohamed Nizar

Je vous aime plus que tous au monde, que dieu vous garde pour moi mes chers petits anges je vous aime très fort.

A ma grand-mère paternelle et à la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère maternelle.

A ma chère enseignante, Pr Ghalmi, qui a toujours cru en moi !

A ma très chère belle-sœur Fatima et mon petit bout de chou Mohamed Iyas.

A Nabila et Meryem, je remercie dieu de vous avoir mis sur mon chemin mes sœurs.

A ma très chère amie d'enfance Kamy. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A mes très chères amies et cousines : Affaf, Amina, Chahira, Hassina, Rania, Marwa, Fedwa, et à toutes ma famille.

... et à tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer !

Je dédie ce travail !

Résumé

Le *Maedi-Visna*, maladie apyrétique d'évolution lente et progressive à répartition mondiale, due à un virus de la famille des retroviridae. Le *Maedi-Visna* sévit dans les élevages à bas bruit sans signes apparents induisant des pertes économiques non négligeables. Elle se caractérise par une atteinte respiratoire, nerveuse, mammaire et articulaire. Les données concernant le MVV en Algérie font défaut et sont limitées à quelques régions du pays.

La présente enquête séro-épidémiologique a comme objectif principal de mettre en évidence les anticorps anti-MVV chez la population ovine dans quelques élevages de l'Ouest de l'Algérie et d'estimer l'influence de quelques paramètres sur l'apparition de l'infection (âge, sexe, taille du troupeau, présence de caprin et type d'élevage). Pour se faire, un total de 184 échantillons ont été prélevés d'une manière aléatoire à partir de trois régions de l'Ouest (Oued el Fodda, Gdyel, Sig), et ont été analysés par la technique ELISA, desquelles 6% de séropositivité ont été rapportés, dont 2% à Oued el Fodda, 8% à Gdyel et 18% à Sig et une séroprévalence inter-troupeau de 33%. Notre étude a montré une association statistiquement significative entre le risque d'infection au MVV et certains paramètres, à savoir, l'âge et le commerce des animaux, facteur qui a été à l'origine de l'apparition des premiers cas de MVV en 1952 en Islande.

Mots clés :Maedi-Visna, Séroprévalence, ELISA, Ovin, Ouest de l'Algérie, Facteurs de risque

Abstract

Maedi-Visna is a worldwide insidious, progressive disease caused by a virus that belong to the lentivirus subgroup of the Retroviridae family. The presence of *Maedi-Visna* disease in sheep flocks have a significant economic impact. The disease is characterised by a chronic inflammation of the lungs, mamary gland, joints and central nervous system. In Algeria, few data exist about MVV presence in sheep flocks, and are limited to a few regions of the country.

The aim of this study is to detect anti-MVV antibodies in the sheep population in some flocks in the western of Algeria and to estimate the influence of some parameters on the appearance of the infection (age, sex, herd size, presence of goat and type of rearing). A total of 184 samples were randomly selected from three western regions (Oued el Fodda, Gdyel, Sig) and

analyzed by ELISA, of which 6% were seropositive, Including 2% in Oued el Fodda, 8% in Gdyel and 18% in Sig, and the herd seroprevalence is 33%. Our study showed a statistically significant association between the risk of MVV infection and some factors, age and trade in animals.

Key words : Maedi-Visna, Seroprevalence, ELISA, Ovin, Westren Algeria, Risk factors

ملخص

ميدي-فيسنا هو مرض منتشر في جميع أنحاء العالم بسبب فيروس ينتمي إلى عائلة ريتروفيريدي. إن وجود مرض ميدي-فيسنا في قطعان الأغنام له تأثير اقتصادي كبير. يتميز هذا المرض بالتهاب مزمن في الرئتين والغدة الثديية والمفاصل والجهاز العصبي المركزي. ان البيانات المتعلقة بهذا الداء في الجزائر على مستوى قطعان الأغنام قليلة جدا ، وتقتصر على بعض المناطق من البلد.

الهدف من هذه الدراسة هو البحث عن الأجسام المضادة لفيروس ميدي-فيسنا عند بعض الأغنام في غرب الجزائر وتقدير تأثير بعض العوامل على ظهور العدوى (العمر , الجنس , حجم القطيع , وجود الماعز ونوع التربية). تم اختيار 184 عينة عشوائية من ثلاث مناطق غربية (وادي الفضة، غديل، سيغ) وتحليلها بواسطة تقنية إليزا، من بين العينات المدروسة 6% اضرهوا وجود اجسام مضادة لفيروس ميدي-فيسنا، بما في ذلك 2% بوادي الفضة، 8% بغديل و 18% بالسيغ ، نسبة المرض على مستوى القطيع قدرت بـ 33%. وأظهرت دراستنا وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين خطر عدوى بفيروس ميدي-فيسنا وبعض العوامل كالسن وتجارة الحيوانات.

الكلمات المفتاحية: ميدي-فيسنا, نسبة, اليزا, غنم, غرب الجزائر, عوامل الخطر

SOMMAIRE

Introduction	10
Etude bibliographique	14
I Définition et rappels historiques	14
II Etiologie.....	15
II.1 Classification	15
II.2 Structure et propriété physico-chimique.....	17
II.3 Organisation génomique.....	17
II.4 Protéines virales.....	19
II.4.1 Protéines d'enveloppe	19
II.4.2 Protéines à activité enzymatique	20
II.4.3 Protéines de la capsid	21
II.4.4 Protéines régulatrices	22
II.5 Cibles cellulaires et tissulaires.....	23
II.6 Cycle viral.....	26
III Pathogénie et réponse immunitaire	31
IV Symptômes et lésions	37
IV.1 Forme respiratoire « Maedi »	38
IV.2 Forme nerveuse « Visna »	39
V Epidémiologie du Maedi-Visna	42
V.1 Epidémiologie descriptive	42
V.1.1 Espèces affectées.....	42
V.1.2 Répartition géographique et prévalence	43
V.1.3 Impact économique	45
V.2 Epidémiologie analytique	47
V.2.1 Mode de transmission.....	47
V.2.2 Facteurs de risque.....	50
VI Diagnostic.....	54
VI.1 Clinique	54
VI.2 Techniques sérologique	55
VI.2.1 Technique IDG.....	55
VI.2.2 ELISA.....	56
VI.2.3 WB	57
VI.2.4 Autres	58
VI.3 Techniques virologique	59

VI.3.1	Isolement du virus	59
VI.3.2	PCR	59
VII	Prophylaxie.....	60
	Etude expérimentale	64
I.	Problématique et objectifs	64
II.	Matériel et méthodes	64
III.	Résultats.....	69
VII.1	Séroprévalence inter-troupeau et séroprévalence individuelle	69
VII.1.1	Variation de la prévalence en fonction de l'âge	71
VII.1.2	Variation de la prévalence en fonction du sexe.....	72
VII.1.3	Variation de la prévalence en fonction de la taille du troupeau	72
VII.1.4	Variation de la prévalence en fonction du type d'élevage	73
VII.1.5	Variation de la prévalence entre les élevages mixtes et non mixtes	74
IV.	Discussion.....	75
	Conclusion et perspectives	80
	Références bibliographiques	81
	Annexe	96

Liste des abréviations

ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGID	Agar Gel Immunodiffusion
APOBEC3	Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like
ARN r	ARN ribosomique
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ARNt	ARN de transfert
BIV	Bovine immunodeficiency virus
C	Celsius
CAEV	Caprine arthritis encephalitis virus
CCR5	Chemokine CC Motif Receptor 5
CD4/8	Cluster of Differentiation 4/8
CMHII/ I	Complexe Major Histocompatibility I/II
CXCR4	Chemokine CXC Motif Receptor 4
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbant Assay
FIV	feline immunodeficiency virus
GM- CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
HIV	Human immunodeficiency virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
Kpb	Kilopaires de base
LV-IFN	Lentivirus-induced interferon
mm	millimeters
MV	Maedi-Visna
MVV	Maedi-Visna Virus

PAMPS	Pathogen Associated Molecular Patterns
pb	paires de base
PBMC	Peripheral Blood Monocyte Cells
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRR	Pathogen Recognition Receptor
SAMHD1	Sterile alpha motif and histidine/aspartic acid domain-containing protein 1
SIV	Simian immunodeficiency virus
SRLVs	Small ruminant lentivirus
TMEM154	Transmembrane protein 154
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRIM5α	Tripartite motif-containing protein 5
UV	Ultrat Violet

Liste des figures

Figure 1: Structure des rétrovirus	29
Figure 2 : Organisation génomique du MVV	29
Figure 3: Cycle réplcatif des lentivirus	30
Figure 4: Les facteurs de restriction impliqués dans l'immunité intrinsèque.....	34
Figure 5:Atteintes cliniques induites par le virus du maedi visna	41
Figure 6: Zones étudiées : (a) Gdyl; (b) Sig; (c) Oued el Fodda.	65
Figure 8: Prélèvement sanguin à partir de la veine jugulaire	68
Figure 7: Réalisation de la technique ELISA au niveau du laboratoire microbiologie (ENSV)	68
Figure 9: Réactifs utilisés pour le test ELISA	68
Figure 10: Séroprévalence inter-troupeau du Maedi-Visna	69
Figure 11: Séroprévalence individuelle du Maedi-Visna	69
Figure 12: Séroprévalence individuelle au sein des troupeaux infectés	70
Figure 13: Variation de la prévalence en fonction de l'âge.....	71
Figure 14: Prévalence du MVV en fonction du sexe.....	72
Figure 15: Variation de la prévalence en fonction de la taille du troupeau	73
Figure 16: Graphique représentant la séroprévalence en fonction du type d'élevage.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1: Genres des rétrovirus et leurs espèces	16
Tableau 2: Effectif total des ovins au niveau de la wilaya de Chlef, Oran et Mascara	66
Tableau 3: Prévalence individuelle dans les troupeaux étudiés	70
Tableau 4: Prévalence du maedi-visna en fonction de l'âge	71
Tableau 5: Population étudiée et prévalence du MVV en fonction du sexe.....	72
Tableau 6: Séroprévalence du MVV en fonction du type d'elevage	73

Introduction

En Algérie, l'élevage ovin occupe une place très importante dans le domaine de la production animale. Le pays compte environ 30 millions de têtes d'ovins réparties sur tout le territoire national (DSV, 2016).

La connaissance du statut sanitaire de notre cheptel ovin est d'une nécessité incontournable pour mettre fin aux différentes causes qui affectent le rendement de nos animaux et cela en mettant en place des mesures de lutte adéquates et efficaces. Il est clair que les maladies qui posent le plus de problème pour l'éleveur se sont les maladies qui sévissent à bas bruit dans un élevage sans signes apparents et qui peuvent avoir si elles s'expriment, de graves conséquences pour la santé des cheptels et donc leur productivité. Le *maedi-visna*, maladie apyrétique, virale, d'évolution lente est l'une de ces maladies insidieuses.

En effet, la plupart des moutons infectés par le MVV sont en grande partie asymptomatiques (Brinkhof, 2009a), mais demeurent des porteurs permanents du virus (Pépin *et al.*, 2003), capables de transmettre l'infection par le colostrum, le lait ou leurs sécrétions respiratoires (Peterhans *et al.*, 2004). L'évolution lente de cette maladie peut être trompeuse, mais son importance économique ne doit pas être sous-estimée. Lorsque le *maedi-visna* s'exprime de manière endémique dans un troupeau, les pertes peuvent parfois être extrêmement élevées.

Il est important de souligner que les infections par le virus du *maedi-visna* sont de nature endémique dans la plupart des pays producteurs de moutons (L'Homme *et al.*, 2015). Néanmoins, les données concernant le MVV en Algérie font défaut et sont limitées à certaines régions du pays.

L'objectif de notre travail est d'apporter une contribution à la description de la situation du *maedi-visna* dans quelques élevages de l'Ouest de l'Algérie :

- ✓ Estimation de la prévalence de la maladie dans cette région par la technique ELISA
- ✓ Mettre évidence les facteurs de risque associés au *maedi-visna*.

Ce travail propose, dans une première partie, une synthèse des connaissances actuelles sur ce virus et sur le *maedi-visna*. La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale qui permettra de faire un point sur la situation épidémiologique actuelle vis-à-vis du *maedi visna* dans quelques élevages de l'Ouest de l'Algérie en s'appuyant sur les résultats fournies par la technique d'analyse sérologique l'ELISA.

Étude
Bibliographique

Etude bibliographique

I Définition et rappels historiques

Le virus visna / maedi (VMV), également appelé virus de la pneumonie progressive ovine (OPPV), provoque une maladie chronique multi systémique et progressive, caractérisée par une longue incubation et un développement lent des signes cliniques. Ces infections dues à des lentivirus sont caractérisées par une infiltration de cellules inflammatoires mononucléées localisée aux articulations, au poumon, à la mamelle et au cerveau (Pépin *et al.*, 2003; Ramírez *et al.*, 2013).

Les publications scientifiques montrent que les 1^{ères} descriptions de pneumonies évolutives des moutons ont été faites par D.T MITCHELL (1915) en Afrique du Sud et H. MARSH (1923) dans le Montana (PALSSON, 1978).

En 1939, et suite à l'importation de 20 moutons de race Karakul, provenant d'un troupeau isolé en Allemagne en 1933, d'autres formes de pneumonie chronique ont été observés en Islande, associé à un trouble neurologique caractérisé par une paralysie et un amaigrissement progressif, et qui ont été à l'origine du décès de 105 000 moutons, 600 000 autres moutons ont été abattus en 1965, date durant laquelle les maladies ont été éradiquées de l'Islande (PALSSON, 1978; Murphy *et al.*, 1999).

Lorsque ces 2 formes furent décrites pour la 1^{ère} fois, les chercheurs pensaient qu'il s'agissait de 2 maladies à part entière nommées *maëdi* (qui signifie essoufflement en islandais) pour les pneumonies (Sigurdsson *et al.*, 1952), et *visna* (qui signifie dépérissement en islandais) pour la forme nerveuse (Sigurdsson *et al.*, 1957). Toutefois, des études ultérieures montrèrent que *Maedi* et *Visna* devaient être considérés comme deux syndromes différents causés par une infection due à un même agent pathogène (PALSSON, 1978).

Le virus a été isolé par Sigurdsson *et al.*, (1960), et il s'agit du premier lentivirus à avoir été décrit (Sonigo *et al.*, 1985).

II Etiologie

II.1 Classification

Selon Fenner (1976), le MVV appartient aux «Lentivirus» et à la famille des rétrovirus. La famille des rétrovirus anciennement divisée en trois sous-familles - oncovirus, lentivirus et spumavirus qui diffèrent selon leurs propriétés biologiques. Les oncovirus, sont essentiellement caractérisés par leur potentiel oncogène. En revanche, les lentivirus provoquent une maladie inflammatoire progressive lente *in vivo* et souvent une lyse cellulaire *in vitro*. Les spumavirus causent des maladies inapparentes chez les animaux et une vacuolisation des cellules en culture (Sonigo *et al.*, 1985). Les rétrovirus sont classés actuellement en 7 genres sur la base de leur parenté phylogénétique (Murphy *et al.*, 1999) (Tableau 1).

Les rétrovirus ont été retrouvés chez toutes les classes des vertébrés, notamment, les poissons, les amphibiens, les oiseaux et les mammifères. Néanmoins, ces virus n'affectent naturellement qu'un spectre étroit de mammifères (Minardi da Cruz *et al.*, 2013). Les rétrovirus doivent leur nom à la présence d'une enzyme « transcriptase inverse », nécessaire à la transcription de l'ARN viral en ADN (Bouillant, 1986; Toma *et al.*, 1990).

Le genre des *lentivirus* regroupe des virus exogènes, non-oncogènes (ARSENAULT & BELANGER, 2003), responsables de diverses infections émergentes et ré-émergentes qui menacent les animaux et l'Homme (Minardi da Cruz *et al.*, 2013). Ces infections se caractérisent par une très longue période d'incubation allant jusqu'à plusieurs années, un développement progressif et régulier des signes cliniques évoluant irrémédiablement vers la mort (Gendelman *et al.*, 1985).

Le genre des lentivirus renferme, le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), simienne (SIV), féline (FIV) et bovine (BIV), le virus de l'anémie infectieuse équine (EIAV) et les lentivirus des petits ruminants (SRLVs) (Minardi da Cruz *et al.*, 2013). Ces différents virus peuvent être classés en 2 groupes en fonction de leur tropisme cellulaire et le type de maladie déclenchée, groupe des virus (HIV, FIV et SIV) qui se répliquent dans les lymphocytes et les macrophages, provoquant un syndrome d'immunodéficience acquise. Et le groupe des virus (SRLV, EIAV et BIV) qui se répliquent dans les macrophages, avec une faible répercussion sur le système immunitaire (Minguijón *et al.*, 2015). Il est à noter que le

terme « lentivirus » fut introduit en virologie pour la 1^{ère} fois par Sigurdsson, un terme qui a été largement utilisé afin de décrire et de caractériser d'autres infections virales (Murphy *et al.*, 1999). Selon la classification actuelle, le virus du *maedi-visna* fait partie des SRLV qui comprend également le virus de l'arthrite encéphalite caprine (Mornex *et al.*, 2003; Leroux *et al.*, 2010).

Tableau 1: Genres des rétrovirus et leurs espèces (l'espèce type est représentée en gras)
(Murphy *et al.*, 1999)

Genre	Virus (espèces)
Alpharétrovirus	Virus de la leucose Aviaire Virus du carcinome Aviaire Virus du sarcome Aviaire Virus du myoblastome Aviaire Virus du sarcome de rous
Betaretrovirus	Virus de la tumeur mammaire de la souris Virus de l'dénomatose pulmonaire ovine (Jaagsiekte) Virus simian type D
Gammaretrovirus	Virus de la leucémie féline Virus du sarcome Aviaire Virus de la leucémie Murine Virus du sarcoma Murin
Deltaretrovirus	Virus de la leucémie Bovine Virus T-lymphotropique humain type 1 et 2 Virus T-lymphotropique Simien
Epsilonretrovirus	Virus du sarcome dermique de Walleye Virus de l'hyperplasie dermique de Walleye type 1 et 2
Lentivirus	Virus de l'immunodéficience Humaine 1 Virus de l'immunodéficience Humaine 2 Virus de l'immunodéficience Simienne Virus du Maedi/visna Virus de l'arthrite-encéphalite Caprine Virus de l'immunodéficience Féline Virus de l'anémie infectieuse Equine Virus de l'immunodéficience Bovine
Spumavirus	Virus spumeux Bovin, Félin, Simien , et Humain

II.2 Structure et propriété physico-chimique

Le MVV est un virus sphérique, enveloppé. En microscopie électronique en coupe mince, il mesure 80-100 nm de diamètre. De l'intérieur vers l'extérieur il est composé d'une : (Pépin *et al.*, 1998; Murphy *et al.*, 1999; Brinkhof, 2009a)

- Nucléocapside (NC) : on y trouve le matériel génétique avec les enzymes virales.
- Capside (CA) : elle entoure la NC, elle a une forme icosaédrique, de 60 nm de diamètre.
- Matrice (MA) : elle assure la liaison entre la capsidite et l'enveloppe.
- Enveloppe (ENV) : il s'agit d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, contient deux protéines glycosylées, une protéine de surface (SU, gp135) et une protéine transmembranaire (TM, gp44) qui est ancré au niveau de la matrice (MA).

À noter que le MVV est composé approximativement de 60% de protéines, 35% de lipides, 3% de carbohydrates et 2% d'ARN (King, 2012; Minguíjón *et al.*, 2015), et il se présente sous deux formes : la première est celle du virus libre qui contient de l'ARN, la seconde est un provirus intégré au génome cellulaire et contient de l'ADN (Bouillant, 1986).

Ce sont des virus qui sont inactivés par les solvants lipidiques et les détergents, et par chauffage à 56°C pendant 10-30 minutes et à un pH de 4,2. Mais ils sont plus résistants que d'autres virus aux UV et aux rayons X, probablement en raison de leurs génomes diploïdes. Ils ne restent infectant hors de l'hôte que peu de temps (PALSSON, 1978; Murphy *et al.*, 1999; King, 2012).

II.3 Organisation génomique

L'organisation génomique du MVV est similaire à celle des rétrovirus. Le génome est un dimère d'ARN monocaténaire de polarité positive (8.4-9.2 kb) (Ramírez *et al.*, 2013), chaque monobrin est constitué approximativement de 9200 nucléotides (Sonigo *et al.*, 1985). À noter que les rétrovirus sont les seuls virus connus dont le génome est diploïde. Les raisons de cette particularité tiennent sans doute au système de réplication de l'ARN (Girard *et al.*, 1989). Les 2 unités sont maintenues ensemble par des liaisons hydrogènes (King, 2012).

Des analyses de sédimentations et d'électrophorèses des acides nucléiques extraits à partir des lentivirus purifiés ont montré qu'en plus de l'ARN génomique, chaque virion contient en faible quantité toute une série d'ARN de type cellulaire : ARNr 18 et 28 S, ARN 5

et 7s, ARNm et ARNt (Cheevers & McGuire, 1988; Girard *et al.*, 1989). Chaque molécule d'ARN des rétrovirus est organisée comme suit (Girard *et al.*, 1989; Brinkhof, 2009a): **5' CAP-R-U5-PBS-L-gag-pol-env-PPT-U3-R-PolyA 3'**

- Une **coiffe (CAP)** est ajoutée au 1er nucléotide transcrit.
- Région **R**, une courte séquence de 20 à 80 nucléotides suivant le virus considéré.
- Région **U5**, constituée de 80-100 nucléotides, séparant la région R de la séquence complémentaire à l'ARNt, PBS.
- **PBS** (primer binding site), cette région contient 18 nucléotides complémentaires à l'extrémité 3' de l'ARNt cellulaire, ce dernier sert de primer pour la transcriptase inverse.
- **L** (leader), c'est une région de signalisation pour l'encapsidation du virus
- Une séquence codante : correspond aux gènes ; **gag, pol, env**.
- **PPT** (Polypurine Tract), séquence riche en purine qui sera reconnue par la Transcriptase Inverse, elle déclenche la synthèse du 2^{ème} brin d'ADN virale lors de la transcription inverse.
- Séquence **U3**, située entre la séquence PPT et la région R, elle contient des séquences de signalisation pour la transcription du provirus (*enhancer*, boîte CAAT, boîte TATA).
- Une région R terminée par une séquence poly A.

L'ARN viral ressemble à l'ARNm des cellules eucaryotes grâce à la présence au niveau des extrémités 5' et 3' d'une coiffe et d'une queue poly A respectivement (Bouillant, 1986), ces 2 éléments sont ajoutés afin que le génome virale soit reconnu comme ARNm par la machinerie cellulaire.

Les gènes qui codent pour les protéines virales sont organisés en 3 cadres de lectures (ORFs : Open Reading Frames) : les gènes **Gag** (group-specific antigen) ; **pol** (polymerase), **env** (enveloppe). En plus de ces gènes qui sont communs à tous les rétrovirus, les lentivirus possèdent d'autres cadres de lectures entre les gènes **pol** et **env**, dont la présence et les caractéristiques peuvent varier en fonction de l'espèce. **Vif, rev, vpr-like**, ce sont des gènes accessoires présents chez les lentivirus des petits ruminants (SRLVs) dont le MVV, alors que le HIV possède en plus de ces derniers, les gènes **vpu, tat, nef** et **vpx** (Murphy *et al.*, 1999; Minguijón *et al.*, 2015). Ces gènes accessoires interviennent dans la régulation de la réplication et de l'expression du virus, la modulation de son pouvoir pathogène ainsi que de son tropisme (Pépin *et al.*, 1998).

Le MVV comme les autres rétrovirus à ARN +, possède une enzyme (Transcriptase inverse) qui leur permet de transformer leur génome en ADN double brin (Temin, 1964) possédant 2 séquences terminales LTR (Long Terminal Repeat) identiques (Girard *et al.*, 1989; Minardi da Cruz *et al.*, 2013) bordées par de courtes séquences inversées répétées (IR) (Marin *et al.*, 1994). Ainsi, l'ADN néoformé est significativement plus long que l'ARN viral (Coffin *et al.*, 1997) et il se présente comme suit (Brinkhof, 2009a) : 5'-U3-R-U5-PBS-Leader-GAG-POL-ENV-PPT-U3-R-U5-3'

Les séquences LTR émettent les signaux requis pour la transcription et la polyadénylation de l'ARN viral, elles jouent aussi un rôle dans le tropisme cellulaire ainsi que dans la réplication du virus (Pépin *et al.*, 1998), elles sont divisées en 3 régions ; région U3, R, U5. Contrairement à ce qui a été observé chez le HIV, la région R du MVV est dépourvue d'élément de réponse à la transactivation (TAR) induite par la protéine *tat* (Oskarsson *et al.*, 2007; Minardi da Cruz *et al.*, 2013).

La fonction des séquences LTR est obtenue grâce à l'interaction des facteurs de transcriptions cellulaires avec leurs sites de liaison situés en région U3, et cette expression exige que les macrophages infectés soient à l'état actif (Small *et al.*, 1989).

II.4 Protéines virales

II.4.1 Protéines d'enveloppe

Le gène *env* (1^{er} cadre de lecture) code pour un précurseur polyprotéique glycosylé gp160, de 135 kDa, clivé par une protéase cellulaire lors de son transport vers la surface de la cellule en deux glycoprotéines, glycoprotéine de surface (SU) gp135 et glycoprotéine transmembranaire (TM) gp 44 (Kwang *et al.*, 1995; Pépin *et al.*, 1998).

La glycoprotéine (SU, gp135) est un polypeptide extra-membranaire hydrophile hautement glycosylé et très variable. Elle contient les épitopes qui interagissent avec les récepteurs cellulaires et qui sont les cibles principales des anticorps. De plus, plusieurs épitopes neutralisants ont été identifiés au niveau de cette protéine (Clements & Zink, 1996; Carter & Dalziel, 1997; Coffin *et al.*, 1997; Pépin *et al.*, 1998; Skraban *et al.*, 1999).

À noter que la protéine gp135 du MVV présente des similarités avec celle des lentivirus des primates gp120 (Hötzel & Cheevers, 2000).

La glycoprotéine (TM, gp44) est une protéine transmembranaire, ancrée dans la bicouche lipidique. Elle possède deux domaines hydrophobes, le 1^{er} est localisé au niveau de l'extrémité N-terminale, responsable de la fusion des membranes virale et cellulaire, le 2^{ème} domaine hydrophobe transmembranaire permet l'ancrage de la glycoprotéine au niveau de la membrane plasmique. Cette protéine présente également des similarités avec les protéine TM des lentivirus des primates (Braun *et al.*, 1987; Clements & Zink, 1996).

Les glycoprotéines SU et TM sont liés de manière non covalente formant un oligomère se projetant à la surface virale. Ces protéines ne sont pas nécessaires pour l'assemblage des particules virales, mais elles ont un rôle essentiel dans le processus d'entrée dans les cellules cibles grâce à l'interaction de leurs épitopes avec le récepteur de la cellule cible (Vigne *et al.*, 1982; Coffin *et al.*, 1997).

II.4.2 Protéines à activité enzymatique

Le gène *pol* (2^{ème} cadre de lecture) code pour un précurseur polyprotéique non glycosylé (Pr150^{gag-pol}) (Vigne *et al.*, 1982), qui donne après clivage, les enzymes requises pour la réplication virale : Protéase, Transcriptase Inverse, Intégrase, RNase et dUTPase (de la Concha-Bermejillo, 1997).

La **protéase** activée (après auto-clivage) joue un rôle primordial dans la maturation du virus en clivant les précurseurs polyprotéiques Pr55 gag et Pr150 gag-pol. Elle ressemble à la protéase aspartique cellulaire dans sa structure tridimensionnelle (Pépin *et al.*, 1998).

La **Transcriptase Inverse**, l'enzyme clé des rétrovirus, possède à la fois une ADN polymérase ARN dépendante et une activité RNase H lui donnant la forme d'un hétérodimère (Champoux & Schultz, 2009). Elle permet la transcription inverse de l'ARN virale en ADN double brin (Pépin *et al.*, 1998), cette activité requiert la présence des ions Mg²⁺ (Cheevers & McGuire, 1988). La TI des rétrovirus contrairement aux ADN polymérases cellulaires, est hautement sujette aux erreurs, en raison de l'absence d'un système de correction (Steinhauer *et al.*, 1992). Par conséquent, la réplication de ces virus implique une fréquence élevée de mutations ponctuelles, qui est 10⁵-10⁶ fois plus élevée que celle de l'ADN polymérase cellulaire, estimée à 1 mutation nucléotidique au minimum par génome (Leroux *et al.*, 2010).

L'**intégrase**, c'est l'enzyme impliquée dans l'intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire. Elle est constituée de 288 acides aminés. L'intégrase est divisée en trois régions selon leurs fonctions. En position N-terminale, un doigt de zinc présomptif comprenant des acides aminés fortement conservés histidine (H) et cystéine (C), joue un rôle dans la reconnaissance des séquences inversées répétées (IR) de l'ADN viral et dans le positionnement correct des LTR pour la réaction finale. Une région centrale, le domaine catalytique, impliqué dans le transfert du brin d'ADN viral. Enfin, un domaine de liaison à l'ADN, non spécifique, est situé en position C-terminale (Khan *et al.*, 1991; Marin *et al.*, 1994)

La **RNase H** rétrovirale, est une endonucléase qui permet la dégradation de la partie ARN de l'hybride ARN/ADN au cours de la transcription inverse (Champoux & Schultz, 2009).

La **dUTPase**, c'est une enzyme retrouvée chez tous les lentivirus sauf les lentivirus des primates (Elder *et al.*, 1992). Le gène qui code pour la dUTPase est localisée entre la région codante pour la RNase et celle qui code pour l'Intégrase (Turelli *et al.*, 1996). Elle assure l'hydrolyse des dUTP en dUMP plus pyrophosphate, permettant de maintenir un faible ratio dUTP/TTP réduisant dès lors l'incorporation d'uracile dans l'ADN proviral au cours de la transcription inverse (Turelli *et al.*, 1996), minimisant par conséquent les taux de mutation. En effet, les génotypes viraux E1 et E2 qui présentent un déficit naturel du gène dUTPase présentent des taux de mutations très élevés au sein de leurs génomes (Reina *et al.*, 2010).

L'infection *in vitro* des caprins et des félins par des souches mutantes du CAEV et du FIV respectivement, délétées pour le gène DU présentent des signes nerveux, moins sévères qu'avec des souches sauvages (Phillips *et al.*, 1996; Turelli *et al.*, 1996). Ces résultats n'ont pas été rapporté pour le cas des mutants MVV, qui présentent une pathogénicité similaire à celle de la souche sauvage, ce qui permet de conclure que la dUTPase ne soit pas indispensable pour la neutopathogénicité du MVV (Pétursson *et al.*, 1991).

II.4.3 Protéines de la capsid

Le gène *gag* (3^{ème} cadre de lecture), code pour un précurseur polyprotéique non glycosylé, Pr55gag (55 kDa) (Vigne *et al.*, 1982) qui donne naissance après clivage par la

protéase virale à 3 protéines structurales: une capsid (p25), une nucléocapsid (p14), et une matrice (p17).

La matrice (p17) est responsable dans l'association du Pr55gag avec la membrane plasmique cellulaire, et elle permet l'ancrage à cette dernière grâce à son extrémité N-terminale. La capsid virale (p25), c'est la protéine virale la plus abondante, elle forme un core hydrophobe et suscite une forte réponse immunitaire humorale pendant l'infection, elle contient des épitopes spécifiques au groupe. La nucléocapsid (p14), recouvre le génome viral, et se lie à ce dernier grâce à une structure en doigt de zinc riche en histidine et en cystéine (Houwens & Nauta, 1989; Pépin *et al.*, 1998; Murphy *et al.*, 1999; Blacklaws & Harkiss, 2010). Contrairement à la capsid, la matrice (p17) et la nucléocapsid (p14) sont faiblement immunogènes (de la Concha-Bermejillo, 1997).

II.4.4 Protéines régulatrices

Le génome du MVV code pour 3 protéines régulatrices : protéine *tat* (Trans-Activator of Transcription), protéine *vif* (viral infectivity factor), et la protéine *rev* (regulator of virion protein expression) (Pépin *et al.*, 1998).

La protéine *vif* (29 kDa), protéine régulatrice présente chez tous les lentivirus sauf le virus de l'Anémie Infectieuse Equine. Elle est exprimée tardivement durant le cycle de réplication et elle est à localisation cytoplasmique (Audoly *et al.*, 1992; Larue *et al.*, 2010). Il semble que cette protéine soit indispensable dans l'infectivité du MVV. En effet, les mutants *vif* montrent un pouvoir réplicatif très faible (Kristbjörnsdóttir *et al.*, 2004). Par ailleurs, il a été démontré que la protéine *vif* protège le génome viral contre les effets mutagènes (Kristbjörnsdóttir *et al.*, 2004). Une étude menée par Franzdóttir *et al.*, (2016) rapporte que les mutants *vif* tendent à accumuler des mutations G-A dans leurs séquences nucléotidiques, cela fait suite à l'action du facteur de restriction intracellulaire APOBEC3. Il a été montré que la protéine *vif* s'oppose à l'action de ce dernier en provoquant sa dégradation par le protéasome cellulaire avec recrutement d'une E3 ubiquitine ligase en utilisant des protéines de mammifères telle le CBFβ (core-binding factor beta) pour les lentivirus des primates et la cyclophiline A pour le cas du MVV (Yoshikawa *et al.*, 2016), permettant ainsi la production de particules virales capables d'exprimer pleinement leur potentiel infectieux.

La protéine *tat* (10 kDa), protéine régulatrice codée par un seul exon (Davis & Clements, 1989) présente chez tous les lentivirus (Watson & Edwards, 1999). Nommée ainsi par analogie de position avec le premier exon de la protéine trans-activatrice du HIV-1 (Villet *et al.*, 2003). Plusieurs études (Gourdou *et al.*, 1989; Gdovin & Clements, 1992; Carruth *et al.*, 1994) avaient rapporté que cette protéine présente une activité de transactivation similaire à celle de la protéine *tat* du HIV et qu'elle soit indispensable pour la réplication virale. Cependant, d'autres études ont prouvé le contraire (Harmache *et al.*, 1995; Villet *et al.*, 2003) et ont rapporté que la protéine *tat* des SRLV (MVV, CAEV) présente une activité trans-activatrice très faible et qu'elle ne soit pas nécessaire à la réplication du virus. Par ailleurs, Villet *et al.*, (2003) ont rapporté des similarités structurales et fonctionnelles de la protéine *tat* des SRLV avec la protéine *vpr* (*Viral Protein R*) du HIV, protéine impliquée dans l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2. De plus, il semble que cette protéine soit dotée d'un pouvoir neurotoxique (Hayman *et al.*, 1993; Starling *et al.*, 1999) ainsi qu'un pouvoir apoptotique (Rea-Boutrois *et al.*, 2009).

La Protéine *rev* (19kDa), présente dès la phase précoce de l'expression virale et durant les phases tardives du cycle ou elle est assemblée avec les constituants viraux (Mazarin *et al.*, 1990). Elle est codée par 2 exons situés au niveau des extrémités 5' et 3' du gène *env* (Carey & Dalziel, 1993). Elle présente une localisation nucléaire (Schoborg & Clements, 1994) et elle est exprimée par tous les lentivirus (Lesnik *et al.*, 2002). Par ailleurs, la protéine *rev* du MVV présente une fonction analogue avec la protéine *rev* du HIV-1 (Tiley *et al.*, 1991).

Elle est impliquée dans l'expression cytoplasmique des ARN non épissés et mono épissé (Tiley *et al.*, 1990; Tiley & Cullen, 1992) *via* la liaison avec une structure secondaire d'ARN en tige/boucle de 176 nucléotides présente au sein du gène *env* appelée RRE (Rev Responsive Element) (Tiley & Cullen, 1992) qui n'est exprimée qu'au niveau des ARN mono-épissés et non épissés (Schoborg, 2002). De plus, la protéine *rev* possède des signaux d'exports nucléaire NES (Nuclear Export Signals) qui lui permettent d'atteindre sa séquence cible (RRE) (Meyer *et al.*, 1996). À noter que, la protéine *rev* est responsable de la transition de la phase précoce vers la phase tardive (synthèse des protéines structurales) de la transcription provirale (voir « cycle viral ») (Schoborg, 2002).

II.5 Cibles cellulaires et tissulaires

- Détermination du tropisme

Le tropisme des SRLV est lié à la fois à *l'hétérogénéité génomique* du virus et à la *génétique de l'hôte*. Il peut être étudié en fonction des objectifs établies, l'espèce hôte, le tissu qui détermine la forme clinique et le type cellulaire (Ramírez et al., 2013).

Le tropisme du HIV vis-à-vis ses cellules cibles est déterminé par l'expression concomitante à leurs surface du récepteur CD4 ainsi que le co-récepteur CCR5 ou CXCR4 (Feng *et al.*, 1996; Clapham & McKnight, 2001). En revanche, le récepteur ne semble pas jouer un rôle déterminant dans le tropisme cellulaire du MVV, qui en dépit de sa large distribution au seins des cellules de différentes espèces confirmé par diverses études (Bruett & Clements, 2001; Hötzel & Cheevers, 2001), le virus a un tropisme d'espèce très étroit, restreint aux moutons, chèvres et au mouflon (Lyll *et al.*, 2000). Et au sein de ces espèces, le tropisme est limité principalement aux cellules de la lignée monocyte/ macrophages avec une réplication presque exclusive au niveau des macrophages différenciés (Gendelman *et al.*, 1985; Small *et al.*, 1989).

- *Tropisme pour les cellules immunitaires*

Le MVV, a comme cible, les cellules du système immunitaire (Simard & Morley, 1991), avec un tropisme majeur pour la lignée des monocytes/macrophages (Gendelman *et al.*, 1985; Brodie *et al.*, 1995; López *et al.*, 2012). Les promonocytes et les monocytes infectés au niveau de la moelle osseuse constituent un réservoir pour le virus (Small *et al.*, 1989). Elles servent à propager et à perpétuer l'infection chez les animaux et chez les primates (Gendelman *et al.*, 1985; Peluso *et al.*, 1985; Blacklaws, 2012). Le virus intègre son génome au niveau de ces cellules sans s'y multiplier, ainsi le provirus reste silencieux, et l'infection reste latente jusqu'à ce que le monocyte se transforme en macrophage (Small *et al.*, 1989; Clements *et al.*, 1994).

Le MVV ne se réplique qu'après maturation des monocytes en macrophages dans les tissus et organes cibles (Small *et al.*, 1989; Gorrell *et al.*, 1992; Brodie *et al.*, 1995; Chebloune *et al.*, 1996) qui sont par ordre d'importance: le poumon, la mamelle, les articulations et le cerveau (Pépin *et al.*, 1998). Cependant, le taux de réplication du virus au niveau de ces organes est toujours à des titres peu élevés (PALSSON, 1978), en effet, les macrophages infectés ne produisent que très peu de virions *in vivo*. Ce faible taux de

réplication fournit une explication quant au rythme lent de l'infection (Gendelman *et al.*, 1985).

Plusieurs études ont rapporté que le tropisme cellulaire peut être déterminé par des régions génomiques. le LTR a été proposé comme candidats (Small *et al.*, 1989; Agnarsdóttir *et al.*, 2000) comme il a été prouvé pour le EIAV (Payne *et al.*, 1999) et le FIV (Poeschla *et al.*, 1998). Small *et al.*, (1989) avaient émis l'hypothèse qu'il existe une voie spécifique d'activation du macrophage qui pourrait induire l'activation du LTR. En effet, lors de la maturation des monocytes en macrophages, les facteurs de transcription JUN et FOS qui y sont impliqués se lient à la fois aux AP-1 (Activator protein 1) de la cellule hôte (au niveau des promoteurs des gènes cellulaires) ainsi que ceux du LTR virale induisant l'activation de la transcription et l'expression des gènes viraux (Clements *et al.*, 1994).

Le MVV a un tropisme pour les cellules dendritiques (Ryan *et al.*, 2000), d'après Gorrell *et al.*, (1992) elles sont considérées comme les principales cellules infectées des PBMC. Elles interviennent dans la dissémination du virus mais elles stimulent également les réponses immunitaires protectrices CD4 et CD8 qui caractérisent l'infection asymptomatique (Ryan *et al.*, 2000).

À la différence des lentivirus des primates, le MVV n'a pas un tropisme pour les lymphocytes (Gorrell *et al.*, 1992). Bien que ces cellules ne soient pas permissives aux MVV, dans une étude précédente, Small *et al.*, (1989) avaient démontré que les lymphocytes étaient capables d'activer la transcription virale *via* la séquence LTR.

- *Tropisme pour d'autres organes et cellules*

En plus des cibles classiques du MVV, il est reconnu que d'autres cellules et organes peuvent également être infectés par le virus. Comme les cellules épithéliales des glandes mammaires (Brodie *et al.*, 1995; Lerondelle *et al.*, 1999; Ryan *et al.*, 2000; Carrozza *et al.*, 2003; Bolea *et al.*, 2006) des poumons et du cerveau (Brodie *et al.*, 1995) des reins (Angelopoulou *et al.*, 2006) de la troisième paupière (Capucchio *et al.*, 2003), de l'intestin (Preziuso *et al.*, 2004) et de l'épididyme (Preziuso *et al.*, 2003a). Le virus a également été mis en évidence au niveau des cellules endothéliales du cerveau (Craig *et al.*, 1997), des glandes mammaires et des poumons (Carrozza *et al.*, 2003). Au niveau des cellules fibroblastiques (Chebloune *et al.*, 1996). les hépatocytes et les cardiomyocytes semblent aussi être

permissives au virus (Brellou *et al.*, 2007), ainsi que les pneumocytes type I et II (Carrozza *et al.*, 2003). D'autres études avaient rapportés la présence du virus au niveau de l'appareil génital des brebis (ovaires et oviductes) (Romero *et al.*, 2010) ainsi qu'au niveau de l'appareil génital male (Peterson *et al.*, 2008). De plus, le virus peut se multiplier en culture de cellules de testicules et de glandes surrénales, ou il forme des cellules géantes multi nucléés caractéristiques (PALSSON, 1978). Cependant, l'infection n'est productive qu'aux niveaux des cellules de la lignée des macrophages (de la Concha-Bermejillo, 1997).

Ces différentes cellules constituent un réservoir pour le virus et elles peuvent jouer un rôle important dans sa dissémination ainsi que dans la pathogenèse de la maladie (Lerondelle *et al.*, 1999).

II.6 Cycle viral

Le cycle de réplication des rétrovirus est arbitrairement divisé en 2 phases distinctes : une phase précoce qui comprend les 1^{ère} étapes de l'infection, de l'entrée dans la cellule cible jusqu'à l'intégration du provirus dans le génome cellulaire, tandis que la phase tardive, elle comprend toutes les étapes depuis, la transcription du provirus jusqu'à la libération de nouvelles particules virales (Nisole & Saïb, 2004).

La 1^{ère} étape du cycle rétrovirale est, l'attachement et l'interaction entre les récepteurs spécifiques des cellules susceptibles avec les glycoprotéines virales, et la fusion des membranes virale et cellulaire. Le HIV utilise comme récepteurs, les molécules CD4 et les récepteurs de chimiokines, CCR5 et CXCR4 (Feng *et al.*, 1996; Clapham & McKnight, 2001; King, 2012). Ces récepteurs sont encore mal définis pour le cas du MVV (Coffin *et al.*, 1997; Blacklaws & Harkiss, 2010). Cette interaction déclenche un changement conformationnel des glycoprotéines virales et expose les peptides de la protéine transmembranaire (TM) ce qui facilite alors la fusion des membranes cellulaires et virales et permet la translocation de la capsid virale dans le cytoplasme de la cellule (Blacklaws & Harkiss, 2010).

Une fois au niveau du cytoplasme, la capsid virale est dégradée ce qui permet la libération du complexe de pré-intégration renfermant le génome viral et les enzymes requises pour les étapes ultérieures, entre autre la transcriptase inverse. Cette enzyme catalyse la transcription inverse de l'ARN virale monocaténaire, formant des hybrides ADN-ARN. La matrice d'ARN étant ensuite dégradée, il y a synthèse d'un second brin d'ADN, ainsi est créé

l'ADN viral ou provirus. Ce processus est initié à partir de l'extrémité 3' de l'ARNt. Lors de cette étape, 300 à 1300 pb sont ajoutés à chaque extrémité de chaque molécule d'ARN, ces séquences supplémentaires sont appelées LTR (Long Terminal Repeat). Ainsi, lors de la transcription inverse, une duplication des séquences U3 et U5 a lieu, de sorte que le provirus contient des séquences U3-R-U5 aux deux extrémités. Cette duplication semble être nécessaire étant donné que toutes les informations génétiques indispensables à l'initiation de la transcription (activateurs, boîte CAAT, boîte TATA) et à la polyadénylation des ARN viraux sont contenues dans la région U3, ce qui requiert sa présence en amont (LTR5') qu'en aval (LTR3') du provirus (Marin *et al.*, 1994; Murphy *et al.*, 1999; Tang *et al.*, 1999; King, 2012).

Après transcription inverse, l'ADN viral est exporté vers le noyau, où il va s'intégrer au génome cellulaire grâce à l'action de deux éléments, l'intégrase virale et les motifs IR du provirus. Cette étape implique l'élimination de deux paires de bases des deux extrémités de l'ADN viral linéaire chez les autres rétrovirus (Marin *et al.*, 1994; King, 2012) et une seule paire de base pour le MVV (List & Haase, 1997). À noter que, les insertions rétrovirales sont semi-aléatoires mais elles se produisent préférentiellement au niveau des régions actives du génome cellulaire (Tang *et al.*, 1999). De plus, le génome viral est intégré d'une manière irréversible au sein de ce dernier (Coffin *et al.*, 1997) et la cellule le considère dès lors comme appartenant à son propre génome, il est donc transcrit comme un gène cellulaire (de la Concha-Bermejillo, 1997).

La 2^{ème} phase du cycle viral est initiée par la transcription du provirus intégré sous l'action de l'ARN polymérase II cellulaire en ARNm en réponse à des signaux de transcription localisés au niveau des séquences LTR. Cette phase peut survenir plusieurs mois voire des années après l'infection, sous l'action de facteurs déclenchant encore mal définis. Elle débute au niveau du LTR 5' et elle se poursuit jusqu'au signal de polyadénylation (polyA) au niveau du LTR 3'. À noter que la transcription du provirus dépend de la disponibilité des facteurs de transcriptions cellulaires qui interagissent avec le provirus (Coffin *et al.*, 1997; Murphy *et al.*, 1999; Blacklaws, 2012; King, 2012).

La transcription est relativement complexe, elle se fait en 2 phases, une phase précoce et une phase tardive (Vigne *et al.*, 1987). Durant la 1^{ère} phase (précoce) il y a formation des ARNm multi-épissés. Tandis que, durant la 2^{ème} phase, il y a génération des ARNm mono-épissés et non épissés. Les ARN non épissés constituent le génome des futurs virions, et servent de matrice pour la synthèse des protéines de structure. Alors que les ARN multi-

épissés donnent les protéines accessoires et régulatrices (Clements & Zink, 1996; Blacklaws & Harkiss, 2010). La transition de la phase précoce vers la phase tardive est déclenchée par la synthèse et l'accumulation au niveau nucléaire de la protéine régulatrice *rev* qui se lie à l'ARNm et s'oppose à leurs épissages et active leurs transports vers le cytoplasme pour donner les ARN viraux et les protéines de structures (Coffin *et al.*, 1997; Tang *et al.*, 1999; Schoborg, 2002).

Par ailleurs, les produits de transcription viraux sont sujets aux mêmes modifications post transcriptionnelles que l'ARN cellulaire, à savoir, l'ajout d'une coiffe à l'extrémité 5', clivage et polyadénylation au niveau de l'extrémité 3'. Tous les ARNm viraux transcrits vont ensuite être exportés du noyau et traduits en protéines virales *via* la machinerie cellulaire classique de traduction donnant lieu aux précurseurs Gag, Gag-Pol et Env qui vont subséquentement être protéolysés pour donner les protéines virales. Les protéines virales après clivage s'assemblent au niveau de la membrane plasmique ce qui mène à l'encapsidation grâce au signal d'encapsidation (ψ) exprimé par le génome viral (Coffin *et al.*, 1997) et l'enveloppement des composants viraux et au bourgeonnement du virion immature, qui acquiert ainsi son enveloppe lipidique.

Il faut souligner que l'expression des gènes viraux est largement limitée *in vivo* qu'*in vitro* (Haase *et al.*, 1977). Cette restriction de l'expression virale n'est cependant pas sous le contrôle du système immunitaire (Narayan *et al.*, 1978).

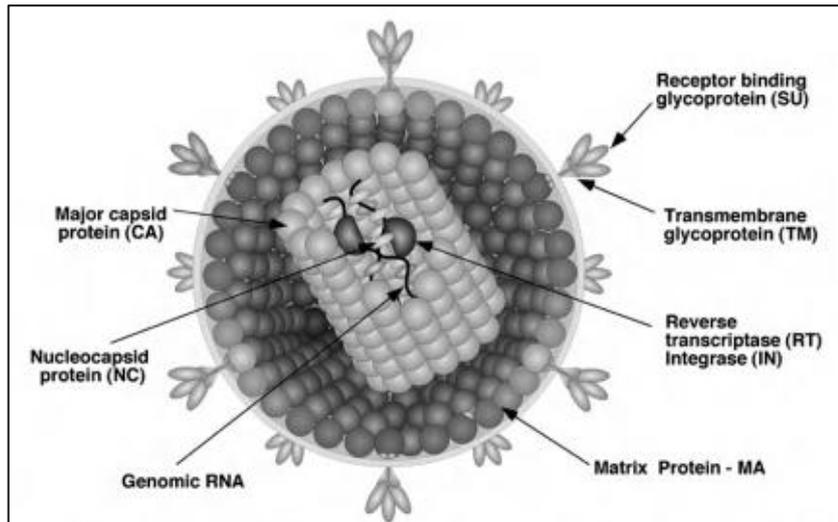


Figure 1: Structure des rétrovirus (King, 2012)

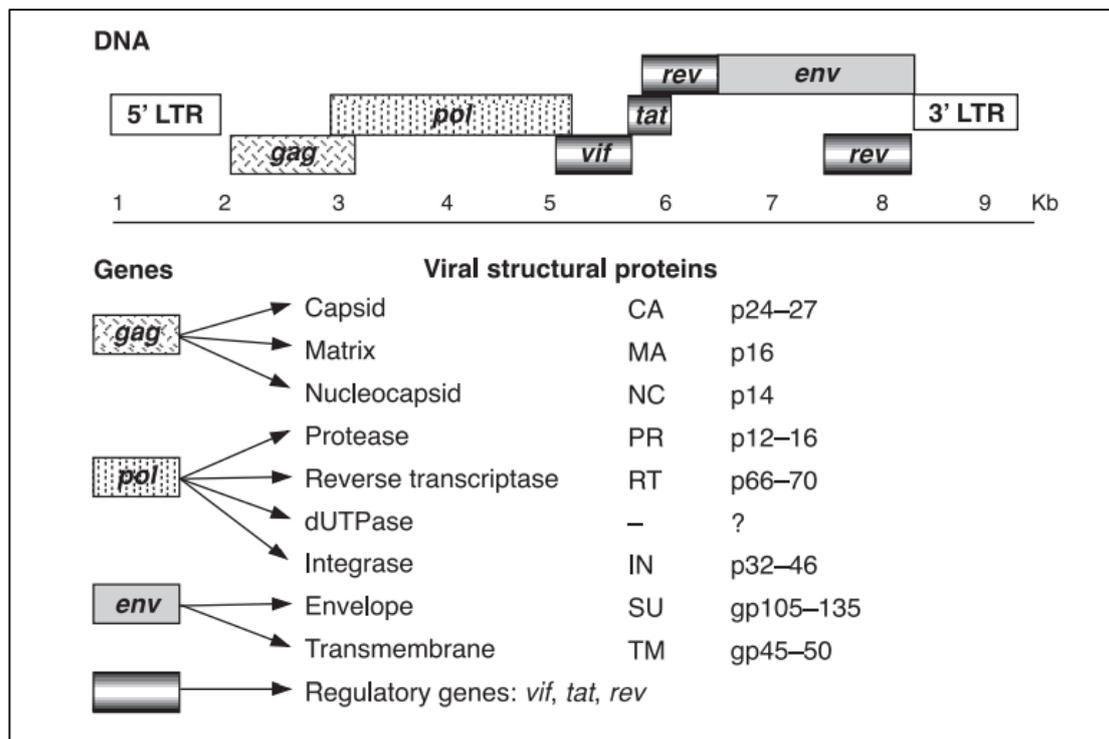


Figure 2 : Organisation génomique du MVV (Demartini et al., 2000)

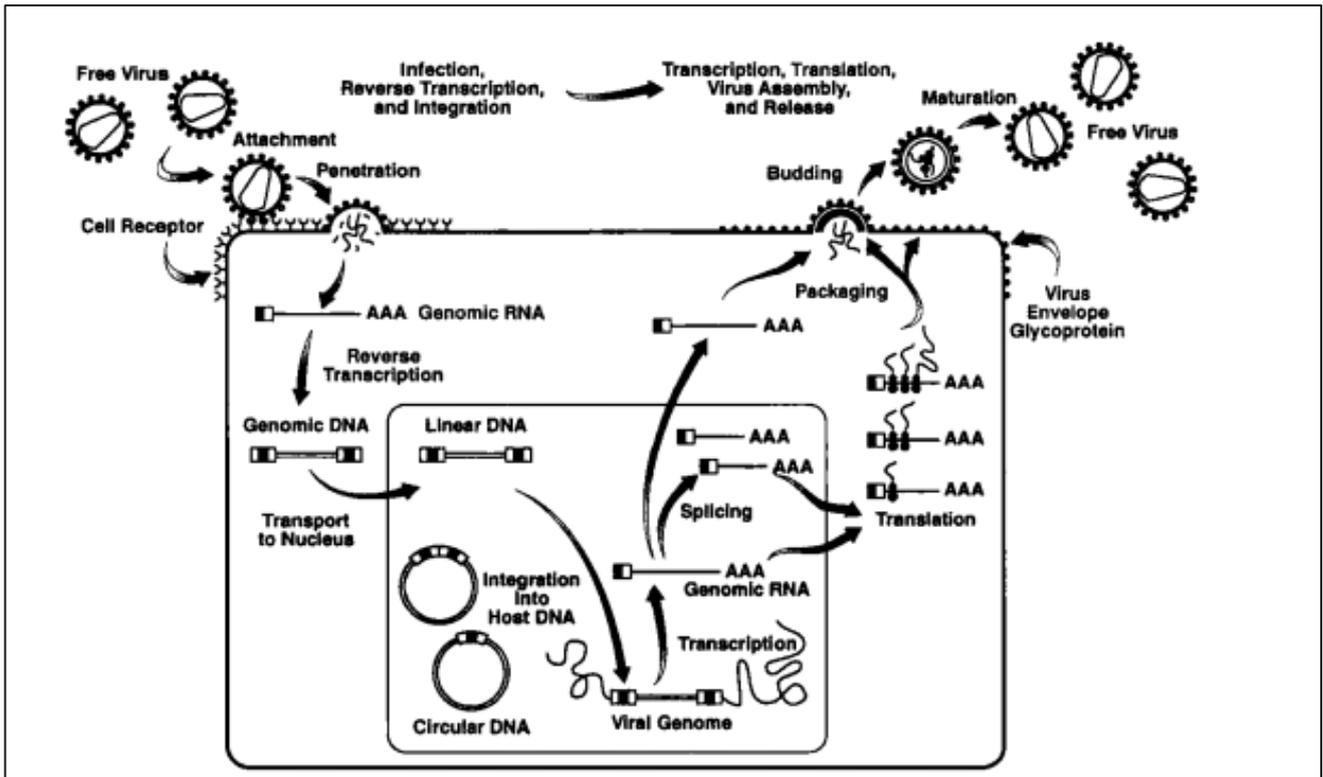


Figure 3: Cycle répliatif des lentivirus (Gonda, 1994)

III Pathogénie et réponse immunitaire

- *Pathogénie*

La pathogénie du MVV dépend des facteurs liés à l'hôte et au virus. Il semble que la charge virale soit le facteur plus important (Demartini et al., 2000).

La contamination des animaux se fait par voie verticale ou horizontale (voir « Mode de transmission »), l'infection survient à travers la surface d'une muqueuse, respiratoire ou intestinale (Blacklaws, 2012) probablement par transcytose à travers les cellules épithéliales (Preziuso *et al.*, 2004). Une fois au niveau de l'organisme, le virus infecte les cellules cibles et y intègre son génome d'une manière irréversible, conduisant à une infection persistante (Coffin *et al.*, 1997). Les cellules dendritiques infectées localisées au niveau de la muqueuse migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux, où le virus est transféré aux macrophages, ces derniers assurent sa dissémination dans les organes cibles et au niveau de la moelle osseuse, qui constitue un réservoir pour le virus, libérant en permanence des monocytes infectés en phase de latence (Small et al., 1989; Blacklaws, 2012).

Une phase de virémie est observée après l'infection, cette dernière est suivie d'une réponse immunitaire vigoureuse qui diminue la charge virale mais qui ne permet pas l'élimination complète du virus (de la Concha-Bermejillo, 1997). En effet, le virus est capable de se multiplier lentement en envahissant progressivement l'organisme, malgré un système immunitaire compétent (Demartini et al., 2000).

La séroconversion des animaux infectés peut prendre des années avant qu'elle n'apparaisse (Cutlip *et al.*, 1988) et elle coïncide avec le déclin de la virémie, ce qui confirme que cette dernière est sous contrôle immunitaire (de la Concha-Bermejillo, 1997).

Une fois la latence levée et sous l'action de facteurs déclenchant encore mal définis le virus commence à se multiplier dans les macrophages localisés au niveau des organes cibles (Rachid, 2012). Les macrophages infectés expriment des protéines virales à leur surface en étroite association avec les molécules du CMHII. Ce double signal est reconnu par les lymphocytes T, conduisant à la production de cytokines inflammatoires qui recrutent d'autres cellules immunitaires, entraînant une inflammation chronique (Demartini *et al.*, 2000; ARSENAULT & BELANGER, 2003) responsable des lésions tissulaires qui caractérisent la maladie (Heaton *et al.*, 2012).

Les signes cliniques n'apparaissent que chez 25-30% des sujets séropositifs, et qui se terminent inexorablement par la mort de l'animal (Christodoulopoulos, 2006).

- Réponse immunitaire

La réponse immunitaire de l'hôte est une composante clé dans l'élimination du virus. Cependant, cette réponse est une épée à double tranchant. D'une part, elle est essentielle pour éliminer le MVV (Crespo *et al.*, 2013) et d'autre part, elle contribue dans l'infection par ce dernier, d'abord, en favorisant sa réplication par activation des macrophages infectés, par ailleurs, les lymphocytes T CD4+ qui jouent un rôle central dans la réponse immunitaire adaptative sont requis pour l'établissement de l'infection. Enfin, les anticorps produits lors d'une réponse humorale pourraient intervenir dans l'infection des macrophages et des cellules dendritiques par le virus (Blacklaws, 2012) ce qui fait qu'il existe un équilibre dynamique entre le MVV et la réponse immunitaire de l'hôte. Néanmoins, Il reste beaucoup de point d'interrogation quant aux mécanismes de défenses anti-MVV ainsi que les stratégies qu'adopte le virus afin de submerger les défenses immunitaires de l'hôte (Patel *et al.*, 2012; Stonos *et al.*, 2014) des études plus approfondies s'imposent afin de mieux comprendre ces mécanismes (Stonos *et al.*, 2014).

a- Immunité innée et intrinsèque

La réponse immunitaire innée et intrinsèque aux infections à SRLV impliquent les barrières anatomiques, des effecteurs cellulaires, tels que les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules NK (Natural Killer), des cytokines, ainsi qu'une variété de peptides antiviraux qui peuvent interférer directement avec le cycle de réplication virale.

✓ Immunité innée

Comme tout agent pathogène, le MVV exprime des motifs moléculaires hautement conservés entre les agents pathogènes, appelés PAMPS reconnus par une famille de récepteur transmembranaire exprimés à la surface des cellules de l'organisme, appelée PRR (Pathogen Recognition Receptor) dont les TLR (Toll Like Recepto) (Larruskain & Jugo, 2013; Owen *et al.*, 2013). Le rôle de la voie de signalisation des TLR induite par les virus n'a pas été bien étudiée chez les ovins et les caprins (Stonos *et al.*, 2014). Néanmoins lors d'une infection par le MVV, les TLR 7 et 8 sont activés suite à la reconnaissance de l'ARN viral ce qui se traduit par la libération de IFN- α , IL-6, TNF- α et l'expression des protéines antivirales (Stonos *et al.*,

2014). A noter que l'IFN I intervient dans la réduction de la réplication virale *in vivo* (Juste *et al.*, 2000).

Les effecteurs cellulaires de l'immunité innée sont constitués des (1) cellules dendritiques qui transportent le virus du site d'infection aux nœuds lymphatiques, assurant son transfert aux macrophages, elles assurent également la stimulation des réponses immunitaires protectrices CD4 et CD8 qui caractérisent l'infection asymptomatique (Ryan *et al.*, 2000). (2) Les monocytes qui jouent le rôle de « cheval de Troie » (Peluso *et al.*, 1985) ces cellules peuvent disséminer le virus sans être infectées de façon productive et sans que le virus soit détecté par le système immunitaire (Peluso *et al.*, 1985) le virus demeure alors sous forme latente jusqu'à ce que les monocytes évoluent en macrophages tissulaires (Clements *et al.*, 1994; ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Le rôle des cellules NK lors d'infection par les SRLVs n'a pas été bien étudié. Cependant, compte tenu de l'importance des cellules NK lors d'infection par le HIV-1, il est probable qu'elles jouent un rôle anti-SRLV similaire. D'autres types cellulaires tels que les cellules T $\gamma\delta$, peuvent également être impliquée dans la réponse anti-MVV (Stonos *et al.*, 2014).

Les Macrophage hébergent le virus. Ils interviennent dans la transmission virale entre les animaux (colostrum, lait, jetage nasal) et au sein de l'organisme, ils transmettent le virus du point d'entré jusqu'aux organes cibles (Bosgiraud *et al.*, 1987) ces cellules établissent un pont entre la réponse immunitaire innée et adaptative (Minguijón *et al.*, 2015).

✓ Immunité intrinsèque

On compte aujourd'hui quatre principaux facteurs de restrictions actifs ou potentiellement actifs sur le HIV : TRIM5 α , Tetherine, SAMHD1, APOBEC3 (Mammano & Clavel, 2013). Trois d'entre eux ont été identifiés chez les ovins (APOBEC3, TRIM5 α et Tetherine) (Arnaud *et al.*, 2010; Jáuregui *et al.*, 2012; Esparza-Baquer *et al.*, 2015).

L'APOBEC3 est une cytidine deaminase, spécifique aux mammifères, elle s'oppose à l'infection par les rétrovirus (Jónsson & Andrésdóttir, 2013). L'APOBEC3 est incorporée dans la particule virale lors de son bourgeonnement à la surface de la membrane plasmique de la cellule hôte, elle induit une déamination des cytidines en uracile dans l'ADN viral formé au cours du processus de transcription inverse, cette déamination provoque de nombreuses substitutions de type G vers A dans le génome proviral (Jónsson & Andrésdóttir, 2013; Harris

& Dudley, 2015), conduisant à des virus défectifs. Comme pour la plupart des lentivirus, le MVV a acquis la capacité de contourner ce facteurs de restriction, grâce à la protéine *vif* (Franzdóttir *et al.*, 2016; Yoshikawa *et al.*, 2016) en provoquant sa dégradation par le protéasome cellulaire (Yoshikawa *et al.*, 2016). Quant au TRIM5 α , c'est un facteurs de restriction intracellulaire ubiquitaire qui empêche la réplication virale en s'opposant à la décapsidation du virus (de Silva & Wu, 2011; Jáuregui *et al.*, 2012) il peut également altérer le transport du complexe de pré-intégration vers le noyau (Wu *et al.*, 2006). Alors que la Tetherine, protéine capable de s'associer aux membranes cellulaires, elle empêche l'agrégation des particules virales en surface réduisant ainsi leurs propagations (Mammano & Clavel, 2013). Le MVV est capable d'échapper à l'action du TRIM5 α grâce aux variations de la protéine de capsid ce qui induit une perte d'affinité entre le facteur de restriction et la capsid virale (Mammano & Clavel, 2013). L'action du Tetherine est contrecarrée par la protéine *vpu* chez le HIV (Guo & Liang, 2012). Cependant, le MVV est incapable de s'opposer à l'action de ce facteur, en raison de l'absence des gènes qui codent pour cette protéine accessoire *vpu* (Stonos *et al.*, 2014).

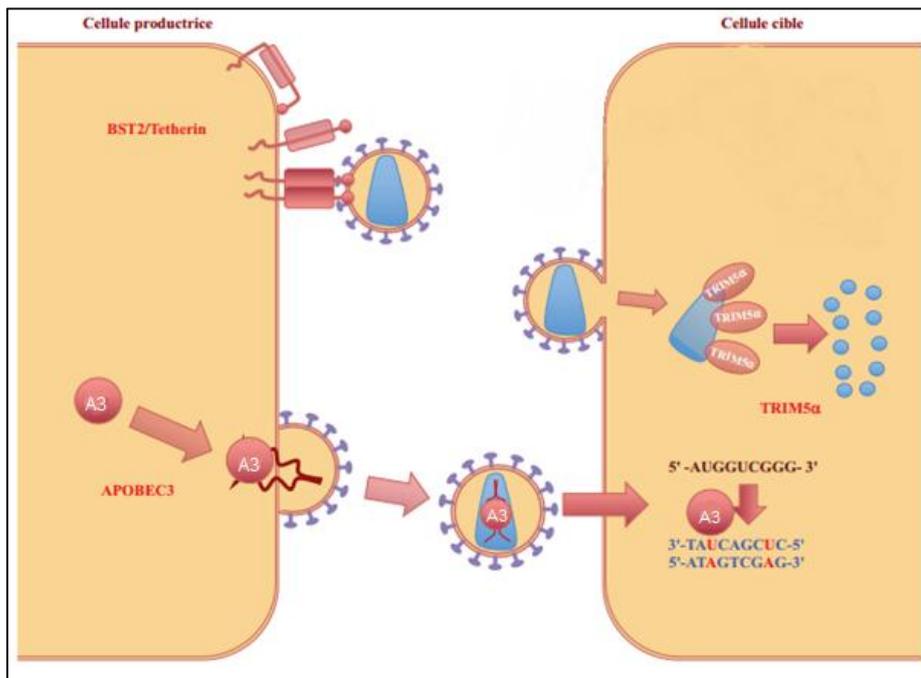


Figure 4: Les facteurs de restriction impliqués dans l'immunité intrinsèque (Mammano and Clavel, 2013)

b- Immunité adaptative

Les réactions immunitaires spécifiques sont classiquement réparties en deux grandes entités, la réponse immunitaire à médiation cellulaire, dite de type Th1, dirigée en premier lieu vers les antigènes intracellulaires et la réponse immunitaire à médiation humorale, dite de type Th2, dirigée en premier lieu vers les antigènes extracellulaires.

✓ Réponse immunitaire à médiation cellulaire (Th1)

Les macrophages infectés au niveau des organes cibles, présentent les antigènes viraux associés aux molécules du CMHII aux lymphocytes, ce qui induit une réponse proliférative des LT CD4+ et l'accumulation des LTCD8+ (Narayan, 1989; Larruskain & Jugo, 2013) néanmoins, aucune protection complète n'est conférée par ces deux réponses immunitaires (Blacklaws, 2012) car le virus continue à se multiplier et à se propager (Patel *et al.*, 2012). Cela pourrait être lié au rôle joué par les LT CD4+ en faveur du virus, en effet, il a été montré que les cellules T CD4+ sont requises lors du transfert du virus des cellules dendritiques aux macrophages (Blacklaws, 2012) et qu'une déplétion en cellules CD4+ s'accompagne d'une baisse du nombre des monocytes infectés (Patel *et al.*, 2012).

Les cellules T cytotoxiques semblent jouer un rôle important lors d'une infection par les SRLVs, en inhibant la réplication virale. Cependant, elles induisent en contrepartie des lésions tissulaires par la production de cytokines et par leurs activités cytotoxiques (Torsteinsdottir & Andrésdóttir, 2007; Larruskain & Jugo, 2013), la réponse cytotoxique est dirigée contre l'ensemble des protéines du MVV à l'exception de la protéine *vpr* (Blacklaws, 2012). La protection conférée par les LT CD8+ expliquerait le fait que la présence de virus, révélée par hybridation *in situ* dans les tissus pendant la phase de primo-infection, devienne difficilement détectable par la suite, malgré une inflammation persistante (Rachid, 2012).

Suite aux interactions macrophages-lymphocytes, des cytokines du type Th1 sont produits, à savoir, IFN - γ , TNF - α et GM - CSF , qui induisent la réplication virale en activant le promoteur au niveau de la région U3 (Narayan, 1989; Stonos *et al.*, 2014; Jarczak *et al.*, 2016). Un type d'IFN appelé LV-IFN (lentivirus induced interferon), composé d'une association d'IFN type I et II, obtenu par addition des lymphocytes T à des cultures de SRLV *in vitro* (Blacklaws, 2012) a également été observé *in vivo* au niveau des articulations et des poumons des animaux infectés (Zink MC & Johnson LK, 1994). Le LV-IFN a trois principales fonctions, (1) inhibition de la maturation des monocytes en macrophages, (2) inhibition de la réplication virale et l'expression des gènes viraux au niveau des macrophages

matures, (3) augmentation de l'expression des molécules du CMHII au niveau de la lignée des macrophages (Zink *et al.*, 1987), augmentant ainsi la présentation des antigènes aux cellules T qui secrètent une variété de cytokines pro-inflammatoires dont certains ont un effet chimiotactique (Zink MC & Johnson LK, 1994). Il a également été constaté que le LV-IFN bloque la fusion entre les macrophages et des cellules hautement permissives, telles que, les cellules de la membrane synoviale de chèvre (Zink & Narayan, 1989). Il convient de noter que, les effets induits par le LV-IFN favorisent la persistance du virus dans l'hôte (Zink *et al.*, 1987), et tendent à aggraver et à perpétuer l'inflammation, cette dernière permet de fournir de nouvelles cellules cibles pour le virus (Pépin *et al.*, 1998).

Le MVV échappe à la réponse immunitaire à médiation cellulaire en interférant avec le processus de présentation antigénique aux lymphocytes (Stonos *et al.*, 2014). En effet, il a été montré que l'expression des molécules co-stimulatrices B7 diminuent au niveau des leucocytes sanguins chez les animaux infectés par le MVV en phase clinique (de Andrés *et al.*, 2009) comparés avec des animaux asymptomatiques (Minguijón *et al.*, 2015) ce qui induit une anergie des cellules T qui deviennent incapables de répondre aux stimulations immunitaires (Crespo *et al.*, 2013; Minguijón *et al.*, 2015).

✓ Réponse immunitaire à médiation humorale (Th2)

La réponse immunitaire évoluerait par la suite vers une réponse de type Th2, à prédominance humorale, ce basculement dans la réponse immunitaire est sous l'action du virus lui-même (Larrubia *et al.*, 2013) en effet, le MVV, par des mécanismes encore mal connus, semble provoquer la polarisation des macrophages en type M2 libérant des cytokines (IL-4, IL-10) favorisant une réponse immunitaire de type Th2 (Stonos *et al.*, 2014).

La production d'anticorps survient après un laps de temps variable suivant l'infection, elle peut s'étendre à des mois ou des années (Simard & Morley, 1991), et elle apparaît 2-3 mois après une infection expérimentale (Palsson, 1978) avec des fluctuations du titre d'anticorps pendant les 6 premiers mois (Stonos *et al.*, 2014). Cette réponse humorale semble demeurer décelable pendant des années, vraisemblablement pendant toute la durée de vie de l'animal (Palsson, 1978). Il faut noter que dans de rares cas, certains sujets infectés sont incapables de développer ce type de réaction immunitaire (Houwens & van der Molen, 1987; Pépin *et al.*, 1998).

La réponse humorale est dirigée contre l'ensemble des protéines virales, les premiers anticorps produits sont dirigés contre la protéine de capside p25 et la protéine de surface

gp135 suivie par les anticorps dirigés contre la protéine transmembranaire gp44 (Torsteinsdottir & Andrésdóttir, 2007).

Il faut noter que, les IgG chez les ruminant comprennent deux sous-classes (IgG1 et IgG2) (Bird *et al.*, 1995). Il semble que l'activité neutralisante soit limitée à la classe IgG1 (Mehta & Thormar, 1974) ce qui explique la défaillance de l'activité cytotoxique dépendante des anticorps (Bird *et al.*, 1995; Singh *et al.*, 2006) car cette activité est associée à la classe IgG2 chez les ruminants (Blacklaws, 2012). Le rôle joué par ces anticorps lors d'infections par les SRLV est très controversé, des études ont montré une relation entre des taux élevés d'anticorps anti-SU et le degré de sévérité de la maladie chez les animaux infectés, y compris lors d'essais de vaccination (Pépin *et al.*, 2003; Herrmann-Hoesing *et al.*, 2009).

Un des mécanismes d'échappement du virus aux défenses immunitaires est la mutation des épitopes des protéines d'enveloppe, cible de la réponse humorale, ce qui donne naissance à des variant capables d'échapper à l'activité neutralisante des anticorps (Skraban *et al.*, 1999) l'échappement à la réponse humorale est également facilité par le faible taux d'affinité entre le virus et les anticorps neutralisants (Zink *et al.*, 1987). en effet, l'affinité pour le récepteur des cellules monocyte/macrophage est supérieure à celle pour les anticorps neutralisants ce qui permet au virus de se propager de cellule à cellule, ce qui semble suffisant pour assurer la propagation et la persistance du virus dans l'organisme (Rachid, 2012).

IV Symptômes et lésions

Il convient de noter que le MVV peut infecter des moutons à tout âge (Hüttner *et al.*, 2010) cependant, la maladie n'est observée que chez les animaux adultes âgés de plus de 3-4 ans (PALSSON, 1978) et elle est rarement observée chez les moutons de moins de deux ans (Sigurdsson *et al.*, 1952). Cela est en lien avec la longue période d'incubation, qui peut s'étendre à des mois ou des années (Simard & Morley, 1991).

Après cette longue période d'incubation apparaissent les signes cliniques qui entraînent l'animal vers une mort inéluctable au bout de plusieurs mois, voire plusieurs années (Russo *et al.*, 1988). Les manifestations cliniques de la maladie ne concernent généralement qu'un tiers des animaux infectés (Pépin *et al.*, 2003), ils sont le résultat d'une réponse inflammatoire au niveau des organes cibles (Junkuszew *et al.*, 2016) et ils varieront selon la sévérité et la localisation des lésions (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Quelle que soit la forme clinique déclarée, le premier signe est un amaigrissement progressif observé chez des adultes dont l'appétit est conservé. Ceux-ci peuvent présenter une légère anémie (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Les lésions au niveau des organes cibles font suite à un mécanisme immunopathogénique, il s'agit d'une infiltration interstitielle de cellules mononuclées (lymphocytes et monocytes/macrophages) dans des structures qui rappellent les follicules lymphoïdes. Elles augmentent de taille au cours du temps, et présentent des signes dégénératifs de nécrose ou de fibrose dans les phases terminales. Les stimulations répétées du système immunitaire par activation du provirus ou réinfection sont à l'origine du développement progressif de l'hyperplasie lymphoïde (Pépin *et al.*, 2003; Plat, 2009).

IV.1 Forme respiratoire « Maedi »

C'est la forme la plus fréquente (Shuljak, 2006). Elle se présente sous forme de pneumonie interstitielle (Bolea *et al.*, 2006; Torsteinsdottir & Andrésdóttir, 2007).

Au début, la dyspnée n'est détectée qu'après un effort physique. Les animaux affectés ont souvent un mouvement rythmique de la tête avec chaque inspiration et auront tendance à trainer à l'arrière du troupeau (Gerstner *et al.*, 2015). Ces moutons développent fréquemment des infections bactériennes secondaires (PALSSON, 1978) ce qui exacerbe la dyspnée (Gerstner *et al.*, 2015). Au fil du temps, les moutons infectés peuvent développer une respiration laborieuse au repos (Gerstner *et al.*, 2015) qui fait appel aux muscles accessoires et s'accompagne habituellement de mouvements saccadés de la tête et des flancs (PALSSON, 1978) en l'absence de toux et de fièvre (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Les lésions pulmonaires se caractérisent par une infiltration de cellules lymphocytaires pouvant réduire la compliance pulmonaire et les capacités d'échanges gazeux. Les poumons deviennent gris-bleutés, lourds, volumineux et ne s'affaissent pas à l'ouverture de la cage thoracique, à la coupe, ils sont bondissants. Ces lésions, combinées ou non à des infections pulmonaires bactériennes secondaires, sont principalement responsables de la mort des animaux atteints de *maedi-visna* (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Des signes mammaires et articulaires peuvent également être observés dans des troupeaux atteints de la forme *maedi*.

- Atteinte mammaire

Le MVV peut causer une mammite chronique lymphocytaire. Toutefois, dans la plupart des cas, la glande mammaire gardera une consistance normale à la palpation, et l'apparence du lait ne sera pas modifiée. Dans les rares cas très sévères, une induration mammaire pourra être détectée à la palpation (Legrottaglie *et al.*, 1999; ARSENAULT & BELANGER, 2003). Dans une étude expérimentale, huit brebis ont été infectées par une souche de MVV, six brebis sur huit avaient présentés des mammites induratives symétriques progressives (Prezioso *et al.*, 2003b). Cela peut avoir un effet négatif sur la production laitière qui est habituellement le principal signe clinique d'une atteinte mammaire, décelée par la lente croissance des agneaux nés de cet animal (Pépin *et al.*, 2003; Bolea *et al.*, 2006).

- Atteinte articulaire

Les articulations affectées présentent de l'œdème de membrane synoviale, et dans les cas les plus marqués, le cartilage articulaire est érodé. Cliniquement, les animaux présenteront une distension articulaire douloureuse accompagnée de boiterie. Contrairement au CEAV, l'atteinte articulaire est rare. Une étude au Québec réalisée chez 486 moutons reformés dont 45 % étaient séropositifs, un seul cas d'arthrite a été détecté à l'examen macroscopique et l'étiologie de ce cas n'a pu être déterminée avec certitude (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

IV.2 Forme nerveuse « Visna »

Cette forme a été observée chez les moutons âgés de plus de 2 ans (PALSSON, 1978). Mais aussi chez des agneaux âgés de 4 à 6 mois (Benavides *et al.*, 2007). Elle est moins fréquente que la forme respiratoire, la proportion de moutons avec les signes de *visna* dans un troupeau infecté, est estimé à moins de 1 % par an (Christodoulopoulos, 2006).

Elle se manifeste par des tremblements de la tête, de la cécité, du tournis, de l'ataxie ainsi qu'une paralysie ascendante des membres postérieurs. Les manifestations nerveuses sont exceptionnelles (ARSENAULT & BELANGER, 2003). Les moutons traînent en arrière, l'incoordination devient apparente lorsque le mouton est obligé de trotter (PALSSON, 1978).

Histologiquement, la forme nerveuse se caractérise par une infiltration lymphocytaire et macrophagique au niveau de la substance blanche. Une démyélinisation et une prolifération des cellules gliales (Zink *et al.*, 1987).

Les 2 formes *maedi* et *visna* peuvent être observés chez un même animal à des degrés variables, et elles se terminent inexorablement par la mort de l'animal après 2 ans. Cette durée peut être raccourcie par l'apparition des infections secondaires (Christodoulopoulos, 2006).



(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 5: Atteintes cliniques induites par le virus du maedi visna (a) forme articulaire (b) forme nerveuse chez un agneau de 4 mois (c) deux agneaux nez-noir du Valais du même âge. L'animal de droite est issu d'une mère infectée par le virus maedi-visna et atteinte d'une inflammation massive de la mamelle (d) Poumon volumineux avec élargissement des nœuds lymphatiques médiastinaux (Benavides et al., 2007; Minguijón et al., 2015; Pépin et al., 2003; Pinczowski et al., 2017).

V Epidémiologie du Maedi-Visna

V.1 Epidémiologie descriptive

V.1.1 Espèces affectées

Malgré les rapports initiaux indiquant que l'infection par le VMV et le CAEV est limitée aux moutons et aux chèvres respectivement. Des études génétiques ont démontré la présence de MVV chez les chèvres et donc la possibilité de contamination croisée (Sánchez *et al.*, 2016). La disponibilité croissante de séquences complètes ou partielles d'isolats caprins et ovins d'origines géographiques différentes a permis de mettre en évidence un continuum génétique entre les virus CAEV et MVV (Leroux *et al.*, 2010). En effet, l'analyse phylogénétique de ces séquences provirales indique que certaines souches sont capables d'infecter aussi bien la chèvre que le mouton (Shah *et al.*, 2004; Pisoni *et al.*, 2005).

La démonstration formelle du passage naturel inter-espèces de SRLV (MVV, CAEV) entre chèvre et mouton a été apportée pour la première fois en 2004. Une séroconversion a été constatée chez une fraction des animaux suite à un contact avec des moutons cliniquement atteints dans un élevage caprin suisse officiellement indemne. L'analyse phylogénétique a confirmé l'infection de ces deux espèces par le même variant A4 (Shah *et al.*, 2004). D'autres études ont rapportés par la suite une transmission entre les deux espèces dans des élevages mixtes (Pisoni *et al.*, 2005; Olech *et al.*, 2009).

Le passage du virus vers les petits ruminants sauvages a été documenté dans quelques études. La prévalence demeure toutefois difficile à estimer chez ces espèces (Peterhans *et al.*, 2004).

Par ailleurs, diverses études (Lyall *et al.*, 2000; Bruett & Clements, 2001; Hötzel & Cheevers, 2001) montrent que certaines souches MVV sont capables non seulement d'infecter les cellules des ruminants, mais aussi des cellules appartenant à différentes espèces. Bruett et Clements (2001) ont créé un virus recombinant, responsable de la leucémie murine avec des GP d'enveloppe du MVV, ces chercheurs avaient constaté que toutes les cellules des différentes espèces étudiées (caprins, ovins, homme, primate non humain, hamster) étaient permissives à l'infection par ce virus recombinant, soutenant la notion que le récepteur du MVV est largement exprimé par les différentes cellules des différentes espèces.

D'autres études ont signalé la capacité du virus de *maedi-visna* à pénétrer et à se reproduire dans certaines lignées cellulaires humaines (Macintyre *et al.*, 1973; Mselli-Lakhali *et al.*, 2000).

V.1.2 Répartition géographique et prévalence

Le *maedi-visna* est décrit dans la plupart des pays producteurs de mouton à travers le monde (L'Homme *et al.*, 2015), à l'exception de l'Australie et la Nouvelle Zélande où les moutons sont isolés en raison de la géographie et les restrictions sévères imposées au 20^e siècle sur l'importation (Campbell *et al.*, 1992; ARSENAULT & BELANGER, 2003). Et l'Islande où le virus a été éradiqué en 1965 après la mise en place d'un programme de contrôle et d'éradication qui a duré 30 ans (Pérez *et al.*, 2010).

Dans plusieurs pays d'Europe, dont les pays scandinaves où le *maedi-visna* fait l'objet de programme d'éradication volontaire (Valsson *et al.*, 2001) le pourcentage d'infection est faible (ARSENAULT & BELANGER, 2003). En Angleterre, Ritchie *et al.*, (2010) ont rapporté une prévalence de 0.73% par le test AGID grâce à une étude effectuée sur 11 757 échantillons. En Allemagne, l'analyse de 2229 d'échantillons sanguins par la technique ELISA a montré une prévalence moyenne inter troupeau de 51,2%, et une prévalence intra-troupeau de 28,8% (Hüttner *et al.*, 2010). En France la séroprévalence inter-troupeau est presque similaire à celle observée en Allemagne, estimée au-delà des 60% (Rachid, 2012).

La prévalence de la maladie est élevée dans les pays du sud de l'Europe, comme l'Italie et l'Espagne (Leginagoikoa *et al.*, 2010; Ritchie *et al.*, 2010). En effet, en Italie, Valente *et al.*, (2004) ont rapporté une prévalence individuelle moyenne de 57% par le test ELISA. Par ailleurs, de nombreuses études ont été effectuées en Espagne à ce sujet. Une séroprévalence réalisée par Pérez *et al.*, (2010) sur 274.048 échantillons prélevés à partir de 544 élevages ovins dans la région nord-est de l'Espagne (Aragon), a montré une séroprévalence individuelle de 52.8%. De plus, dans la région Nord-Ouest de l'Espagne, Lago *et al.*, (2012) ont rapporté une prévalence individuelle de 24.8% et une prévalence inter-troupeau de 52.6%. Alba *et al.*, (2008) avaient estimé une prévalence individuelle moyenne de 54.4%, et 90% des troupeaux échantillonnés avaient au moins un sujet séropositif en Catalogne.

En Amérique du Nord, la maladie est fréquente, connue sous le nom de pneumonie progressive ovine (OPP) (Arsenault *et al.*, 2003a; Ritchie *et al.*, 2010).

Au Canada, Simard & Morley (1991) ont rapporté une séroprévalence de 19.0%, avec une prévalence moyenne inter-troupeau de 12,0% sur 286 troupeaux sélectionnés au hasard à travers le pays, par la technique ELISA. 63% des troupeaux échantillonnés avaient au moins 1 mouton séropositif. Au Québec, Lamontagne *et al.*, (1983) ont estimé une séroprévalence de 35,7%, en utilisant l'épreuve modifiée de la fixation du complément (MDCF), et dans une autre étude, Arsenault *et al.*, (2003b), ont montré une séroprévalence de 44,0% sur un total de 451 brebis et 34 béliers par la technique ELISA. Campbell *et al.*, (1994) ont évalué une séroprévalence de 20,9% chez 103 troupeaux de moutons sélectionnés au hasard en Ontario, et 69,9% des troupeaux avaient au moins 1 animal séropositif. Au Manitoba, la séroprévalence intra et inter-troupeau est estimée à 2.47% et 25.10% respectivement (Shuaib *et al.*, 2010). Une étude récente menée par Heinrichs *et al.*, (2017) dans l'Ouest du Canada (Saskatchewan) ont rapporté une séroprévalence inter-troupeau de 35% (24/68) et une séroprévalence individuelle de 4.6% (93/2010).

Aux États-Unis, la séroprévalence du MVV varie de 1 à 90 % (Cutlip *et al.*, 1992). Une étude menée par Cutlip *et al.*, (1992) sur 16.827 échantillons prélevés à partir de 29 états a montré une séropositivité individuelle de 26%. 48% des 164 troupeaux testés avaient au moins un sujet séropositif. Madewell *et al.*, (1990) ont estimé une séroprévalence globale de 43% en Californie. Dans une étude plus récente, effectuée sur 1,415 sujets prélevés à partir de 54 élevages dans l'ouest des États-Unis (Wyoming), Gerstner *et al.*, (2015) avaient rapporté une séroprévalence intra et inter troupeau de 18.0% et 47.5% respectivement par la technique ELISA.

L'incidence de la maladie a également été documentée dans les pays de l'Amérique du sud. Une séroprévalence de 2,7% a été rapportée dans les troupeaux de moutons au nord-ouest de Sao Paulo, au Brésil (Villagra-Blanco *et al.*, 2015). Au Mexique la prévalence est estimée de 24-28% chez des brebis par la technique ELISA et de 31% par PCR (Sánchez *et al.*, 2016). Au Costa Rica, Villagra-Blanco *et al.*, (2015) avaient rapporté 7 sujets séropositifs sur un total de 359 prélevés à partir de 15 élevages par la technique ELISA.

La maladie a également été rapportée dans plusieurs pays d'Asie. En Chine, la prévalence est estimée de 4.60 à 50.00% (Zhang *et al.*, 2013). Au Japon, 3 sujets séropositifs (1.12%) sur 267 échantillons testés, ont été détecté par les techniques ELISA et AGID (Giangaspero *et al.*, 2011). En Inde, la prévalence est estimée de 4.28% (Didugu *et al.*, 2016). Dans le moyen orient, la maladie a été décrite en Turquie (23.5%) (Albayrak *et al.*, 2012) en

Iran (20.0%) (Sasani *et al.*, 2013) et en Arabie Saoudite (36.0%) (Taha *et al.*, 2015) et en Palestine (50%) (Hananeh & Barhoom, 2009).

Il y a très peu d'informations concernant la présence et l'importance du *maedi-visna* en Afrique (Ayelet *et al.*, 2001). La maladie été décrite au Maroc avec une prévalence moyenne de 24.8% avec le test AGID (Bouljihad & Leipold, 1994), au Niger (4.6%) (Ayelet *et al.*, 2001) en Ethiopie avec une prévalence de 74% (Woldemeskel *et al.*, 2002) et en Afrique du sud (Vorster *et al.*, 1996).

En Algérie, le *maedi-visna* fait partie des maladies à déclaration obligatoire (joradp, 2006). À ce jour, une seule étude a été publiée concernant les lentivirus des petits ruminants (CAEV). L'étude a été menée par Achour *et al.*, (1994), dans le but de déterminer le taux de prévalence de cette maladie au sein des troupeaux caprins importés, de troupeaux locaux et de troupeaux mixtes et cela suite à l'apparition de manifestations cliniques et nécropsiques pouvant être rapportées à l'arthrite-encéphalite caprine. Des sérologies positives ont été trouvées à des taux relativement élevés dans les élevages importés et les élevages mixtes. En revanche, tous les troupeaux locaux testés sont à sérologie négative (Achour *et al.*, 1994).

À noter que la prévalence de la maladie diffère d'un pays à un autre. Tout d'abord, il existe des facteurs qui influent sur l'incidence de l'infection par le MVV, à savoir, des facteurs liés à l'animal, des facteurs liés à la gestion de l'élevage et des facteurs environnementaux etc. évoqués plus en détail dans la partie « Facteurs de risque ».

D'autre part, il existe des paramètres qui peuvent influencer sur l'exactitude de la prévalence de la maladie, à savoir, le test de diagnostic utilisé, les méthodes d'échantillonnage et de prélèvements. Par conséquence, il est difficile de comparer la prévalence estimée des lentivirus chez les ovins, à partir de différentes études (Fournier *et al.*, 2006).

V.1.3 Impact économique

L'infection par le *maedi-visna* est à l'origine de pertes économiques importantes souvent sous-estimées (Peterhans *et al.*, 2004).

Plusieurs études avaient rapporté qu'une infection par le MVV peut influencer la fertilité des brebis (Dohoo *et al.*, 1987; Simard & Morley, 1991; Gerstner *et al.*, 2015). En effet, Keen *et al.*, (1997), avaient constaté que les brebis séronégatives produisent 0.13 agneau

de plus comparativement aux brebis séropositives. D'autres études avaient rapporté une baisse de poids chez des agneaux issus de brebis séropositives (Dohoo *et al.*, 1987; Keen *et al.*, 1997; Arsenault *et al.*, 2003a). Aucun impact sur ce dernier paramètre n'a toutefois été démontré dans deux autres études italiennes (Snowder *et al.*, 1990; Legrottaglie *et al.*, 1999).

L'effet sur la production laitière a également été documenté. Aucun effet sur la qualité du lait (taux de protéine, lactose, matière grasse) n'a été rapporté (Legrottaglie *et al.*, 1999). Cependant d'autres études avaient montré que la quantité de lait serait toutefois diminuée avec réduction du temps de lactation (Barquero *et al.*, 2013). Néanmoins, ces résultats sont contredit par une autre étude ou aucune association entre la quantité de lait produite et la séropositivité n'a pu être démontrée (Legrottaglie *et al.*, 1999).

D'autres paramètres peuvent également être affectés, à savoir, le taux de croissance des agneaux avant sevrage. La réduction de la croissance des agneaux est en corrélation avec la sévérité des lésions mammaires et avec l'âge de la brebis (ARSENAULT & BELANGER, 2003). En effet, Arsenault *et al.*, (2003a) ont rapporté que seuls les agneaux élevés par des brebis séropositives de plus de 4 ans présentent une réduction du poids de l'ordre de 0.94 kg. Cependant, aucune corrélation entre le statut des brebis et le taux de croissance des agneaux avant sevrage n'a été rapporté par (Legrottaglie *et al.*, 1999).

Des taux de mortalité relativement élevés ont été rapportés suite à une infection par le MVV. Des chercheurs en Angleterre avaient présenté des taux de mortalité de 22% et de 6.5% chez des agneaux et des brebis respectivement. L'étude sérologique du troupeau concerné a rapporté une prévalence de 84% en termes de MVV (Ritchie *et al.*, 2010). Par ailleurs, Des taux de réformes élevés ont été attribués à une infection par le MVV (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Les autres pertes économiques associées aux virus *maedi-visna* incluent le cout des traitements inefficaces administrés chez les animaux cliniquement atteints de la maladie, le cout de l'élevage artificiel d'agneaux dont la mère est sévèrement affectée et la perte de valeur marchande des animaux. De plus, de nombreux pays règlementent l'importation des moutons infectés par le virus limitant ainsi les échanges commerciaux (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

Les résultats de ces différentes études évoquées précédemment, indiquent que l'impact de l'infection par le MVV peut varier en fonction de certains paramètres, à savoir, les

caractéristiques des animaux, l'âge et la race, la souche virale et en fonction des pratiques de la gestion du troupeau (Legrottaglie *et al.*, 1999).

V.2 Epidémiologie analytique

V.2.1 Mode de transmission

La connaissance précise de l'épidémiologie ainsi que les voies de transmission du MVV est d'une nécessité incontournable afin de mettre en place un programme de control adéquat (Peterhans *et al.*, 2004; Leginagoikoa *et al.*, 2010; Pérez *et al.*, 2010). Il est connu que la transmission du virus se fait généralement par les gouttelettes d'aérosol et par ingestion du lait, mais les autres voies d'excrétion, y compris les voies vénériennes, ne doivent pas être exclus (Christodoulopoulos, 2006; Preziuso *et al.*, 2003a). Quelle que soit le mode de propagation virale entre les individus, l'infection se produit généralement à travers la surface des muqueuses, comme dans la plupart des autres lentivirus (transmission sexuelle du HIV-1) (Blacklaws, 2012).

Il a été rapporté lors de la transmission expérimentale du virus, que la séroconversion des animaux infecté peut prendre des années avant qu'elle n'apparaisse (Cutlip *et al.*, 1988) et ceci, tout en restant infectant pour les autres moutons (Houwers *et al.*, 1983).

V.2.1.1 Transmission horizontale

De nombreuses études ont confirmé l'importance de cette voie dans la propagation virale intra et inter-troupeau. La transmission horizontale intra-troupeau survient principalement en période hivernale lorsque les animaux sont confinés en stabulation pour une longue période (de la Concha-Bermejillo, 1997). Cependant, l'incidence de cette voie de contamination dépend des conditions de logements des animaux, ainsi que de certains facteurs de conduite de troupeau (Houwers & van der Molen, 1987). Tandis que la propagation du virus inter-troupeau est liée essentiellement au commerce d'animaux vivants infectés asymptomatiques, qui représente par ailleurs la principale voie décontamination horizontale (Ramírez *et al.*, 2013).

- *Transmission Respiratoire*

La voie respiratoire est considérée comme le principal mode de transmission du MVV entre les moutons (McNeilly *et al.*, 2008) par l'intermédiaire des sécrétions respiratoires contenant le virus à l'état libre ou associé à des cellules (Zink & Johnson, 1994). La transmission survient facilement entre les individus confinés (Ayelet *et al.*, 2001) même pendant un court laps de temps, il en résulte habituellement la propagation de la maladie (PALSSON, 1978).

À noter que la transmission virale *via* les sécrétions respiratoires est accentuée si l'animal présente une coïnfection par l'adénomatoïse pulmonaire (Sihvonen *et al.*, 1999) ou par les strongles respiratoires (Straub, 2004).

- Transmission sexuelle

La présence du virus dans tous les fluides corporels, ainsi que sa mise en évidence au niveau de l'appareil génital mâle et femelle laisse supposer qu'une transmission vénérienne peut avoir lieu (Pépin *et al.*, 1998; Peterson *et al.*, 2008; Romero *et al.*, 2010; Ruiz-Fons *et al.*, 2014).

Ruiz-Fons *et al.*, (2014) avaient constaté que le MVV est parmi les agents pathogènes qui présentent le risque de transmission le plus élevé par insémination artificielle. De même, il paraît qu'une coïnfection avec *Brucella ovis* peut augmenter le taux de transmission (de la Concha-Bermejillo, 1997; Preziuso *et al.*, 2003a). Néanmoins, la transmission sexuelle bien documentée chez les primates (Preziuso *et al.*, 2003a) et qui constitue la voie de propagation majeure du HIV (Conway *et al.*, 1991) n'a pas été bien élucidée pour les SRLV (Blacklaws *et al.*, 2004).

- Transfert d'embryon

Comme évoqué précédemment, des études avaient rapporté la présence du virus au niveau de l'appareil génital femelle (Cortez-Romero *et al.*, 2011). Ce qui constitue un risque de transmission lors du transfert des embryons (Blacklaws *et al.*, 2004). Cependant cette transmission peut être contournée par l'application des recommandations de la Société Internationale du Transfert Embryonnaire (IETS) notamment, l'application de 10 lavages et l'utilisation des embryons avec une zone pellucide (ZP) intact. En effet, des études effectuées chez les caprins, ont confirmé le rôle protecteur joué par la zone pellucide vis-à-vis d'une infection par le CAEV (Lamara *et al.*, 2002).

Ces recommandations permettent l'élimination du MVV *in vivo* des embryons (Cortez-Romero *et al.*, 2011) ce qui permet de minimiser le risque d'infection des animaux

(Blacklaws *et al.*, 2004) et de préserver le matériel génétique des ovins atteints ayant un potentiel productif important (Vainas *et al.*, 2006).

- Environnementale

Des études ont rapporté la présence du virus dans l'environnement sous sa forme provirale (Villoria *et al.*, 2013), cependant sa transmissibilité paraît faible sur les pâturages communs (Blacklaws *et al.*, 2004) même lors de la phase clinique en raison de sa faible résistance en dehors de l'hôte (PALSSON, 1978).

- Autres voies de transmission horizontale

À côté des différentes voies de transmission abordées précédemment, il existe d'autres moyens qui peuvent contribuer théoriquement à la propagation virale, à savoir, toutes les manœuvres capable d'entraîner une effusion de sang (injection, tatouage, écornage, coupures de queues, etc.) ainsi, le rôle joué par l'homme (les ouvriers qui se déplacent d'une ferme à l'autre) etc. (Blacklaws *et al.*, 2004; Junkuszew *et al.*, 2016). Par ailleurs, il a été rapporté que les équipements de traite contaminés pourrait également contribuer dans la transmission virale (Blacklaws *et al.*, 2004). Il n'existe cependant pas d'études pouvant confirmer l'importance de ces manœuvres en pratique.

V.2.1.2 Transmission verticale

La transmission maternelle du virus à la progéniture se fait avant l'agnelage (*ante partum*), pendant l'agnelage (*intra partum*) ou après l'agnelage (*post partum*) (Broughton-Neiswanger *et al.*, 2010).

- Voie intra-utérine

Cette voie est sujette à controverse. Plusieurs études avaient rapporté la survenue de ce mode de transmission chez les ruminants (López *et al.*, 2012; Sánchez *et al.*, 2016). Mais elle reste cependant mineure (Sánchez *et al.*, 2016).

Des chercheurs avaient exploré la présence d'une éventuelle infection intra-utérine chez des fœtus en mettant en évidence le virus sous sa forme provirale ou les témoins de son passage (anticorps). López *et al.*, (2012) ont pu mettre en évidence des anticorps anti-MVV chez des fœtus de 90-100 jours. Étant donné que le type de placentation chez les ruminants ne permet pas le passage des anticorps de la mère aux fœtus (Fahey & Morris, 1978), ces anticorps donc, ont été produits par le système immunitaire propre des fœtus suite à un

contact avec le MVV. De même, Sánchez *et al.*, (2016) ont pu mettre en évidence le virus sous sa forme provirale au niveau des PBMC des fœtus âgés de 40-90 jours.

Le passage du virus vers le fœtus se fait probablement par l'intermédiaire du sang maternel *via* le placenta (Peterhans *et al.*, 2004; Broughton-Neiswanger *et al.*, 2010), néanmoins, le mode de placentation de la de la brebis exclut théoriquement tout contact entre le sang maternel et le sang fœtal (Rachid, 2012). D'autres études avaient proposé que l'infection des fœtus peut avoir une origine locale *via* les tissus infectés, par les ovaires, l'oviducte et l'utérus (Romero *et al.*, 2010). Toutefois, l'infection ne peut avoir lieu qu'au stade d'oocyste, lorsque l'embryon perd sa zone pellucide (Sánchez *et al.*, 2016). En effet, comme évoqué dans la partie « transfert d'embryon », les embryons (caprins) ayant une zone pellucide intacte semble être protégés d'une infection par le CAEV (Lamara *et al.*, 2002).

- Voie digestive

Comme il l'a été mentionné auparavant, la mamelle constitue l'un des organes cible du MVV (Pépin *et al.*, 1998) le virus a été mis en évidence au niveau de différentes cellules (épithéliales, endothéliales, macrophages) (Lerondelle *et al.*, 1999; Carrozza *et al.*, 2003; Gayo *et al.*, 2017). Mais également au niveau du lait et du colostrum, libres ou associé aux cellules (Guiguen *et al.*, 1992; Bolea *et al.*, 2006). Ce qui permet de supposer que la voie lactogénique constitue une voie majeure de transmission virale entre les brebis et leurs progénitures (Houwers & van der Molen, 1987; Cutlip *et al.*, 1988; Leroux *et al.*, 1997; Álvarez *et al.*, 2005; Asadpour *et al.*, 2014).

En effet, cela a été prouvé grâce au succès des programmes d'éradication qui consistaient en la séparation rapide des agneaux de leurs mères séropositives et d'utiliser le colostrum de substitution (colostrum bovin) (Vitu *et al.*, 1982; Houwers *et al.*, 1983). Sous ces conditions, 100% des agneaux demeurent séronégatifs durant toute leurs vie (De Boer *et al.*, 1979). De plus, Seyoum et ses collaborateurs (2011) ont rapporté une prévalence de 79% chez des agneaux nourris avec du colostrum des brebis séropositives, et une prévalence de 0% chez les agneaux nourris avec du colostrum bovin.

V.2.2 Facteurs de risque

Il est important de comprendre quels facteurs de risque sont associés à la transmission du virus afin de concevoir des plans de lutte adaptés.

V.2.2.1 Facteurs de risque liés à l'animal

Les variations de prévalence de l'infection dans les élevages ovins peuvent être expliquées par différents facteurs. Il existe des facteurs liés à l'animal à savoir, l'âge, la race, le sexe ainsi que des facteurs génétiques.

- L'âge

Plusieurs études (Molitor *et al.*, 1979; Snowden *et al.*, 1990; Simard & Morley, 1991; Keen *et al.*, 1997; Arsenault *et al.*, 2003a; LIPECKA *et al.*, 2006; Seyoum *et al.*, 2011; Lago *et al.*, 2012; Muz *et al.*, 2013; Norouzi *et al.*, 2015) ont montré que la séropositivité augmentait avec l'âge. En effet, Snowden *et al.*, (1990) ont rapporté une séroprévalence passant de 11% à l'âge de 1 an à 93% chez des sujets de plus de 7 ans. Au Québec d'après les résultats d'une étude réalisée en 1999, la séroprévalence moyenne des animaux selon les tranches d'âge était la suivante : 20% à l'âge d'un an, 27% à l'âge de deux ans, 42% à l'âge de trois ans et 50% à l'âge de quatre ans et plus (ARSENAULT & BELANGER, 2003). La relation entre l'âge et la séropositivité est liée à la longue période d'exposition avec le virus et au retard de la séroconversion après l'infection (Simard & Morley, 1991). Cependant, d'autres auteurs ont constaté que ce facteur ne suffit pas à lui seul, et ils ont montrés que dans les systèmes semi-intensifs, la séroprévalence augmente graduellement jusqu'à l'âge de 3 à 4 ans. En revanche, en élevage intensif, la plupart des sujets présentent une séroconversion dès la première année de vie (Reina *et al.*, 2009). Dans une autre étude, Cutlip *et al.*, (1988), rapportent que l'âge n'a aucun effet sur l'incidence du *maedi-visna*.

- Le sexe

Simard & Morley (1991) avaient rapporté que le sexe ne semble pas avoir une influence sur la prévalence, malgré la corrélation positive qu'ils ont obtenue grâce à leur étude. Cela pourrait s'expliquer par les différences dans les pratiques d'élevages entre les deux sexes (Arsenault *et al.*, 2003a).

- Facteurs génétiques

Des facteurs individuels peuvent aussi influencer les taux de prévalence de l'infection. Il existe une prédisposition génétique à l'expression clinique de la maladie (Zink & Johnson, 1994; Berriatua *et al.*, 2003; LIPECKA *et al.*, 2006). Leginagoikoa et ses collaborateurs (2006) ont constaté que les moutons provenant des brebis séronégatives présentaient un risque de séroconversion plus faible par rapport à ceux issus de mères séropositives en tenant compte

du mode d'élevage pendant la lactation. Ceci nous laisse supposer que la résistance et la susceptibilité à l'infection par le MVV a une composante héréditaire.

Chez les primates, la résistance aux lentivirus est attribuée à une mutation des gènes qui codent pour des corécepteurs viraux (Al-Jabri, 2007). De même pour les moutons, il a été montré que certains sujets sont résistants aux lentivirus en dépit d'une exposition répétée. En effet, Heaton *et al.*, (2012) avaient constaté qu'une mutation du gène TMEM154 (Trans-membrane protein) (glutamine → Lysine en position 35) pouvait conférer une résistance vis-à-vis d'une infection par le MVV. Cela peut expliquer la différence de prévalence observée entre les races et entre les individus au sein d'une même race.

- La race

Plusieurs auteurs (Zink & Johnson, 1994; LIPECKA *et al.*, 2006; Seyoum *et al.*, 2011) considèrent que certaines races sont plus prédisposées d'être infectées par le virus ou à développer des signes cliniques après une infection que d'autres. Dans une étude réalisée par Keen *et al.*, (1997) les races Merinos et Suffolk avaient une prévalence plus élevée par rapport aux deux autres races étudiées Finnsheep et Texel. Une autre étude a montré que la population locale semble être plus résistante (LIPECKA *et al.*, 2006). Toutefois ces observations ne permettent pas de tirer de conclusion sur la susceptibilité des races à contracter l'infection ou à développer la maladie (ARSENAULT & BELANGER, 2003).

V.2.2.2 Facteurs liés à l'environnement

- Conduite d'élevage

Le pourcentage d'infection à l'intérieur d'un élevage tend à augmenter avec la taille du troupeau (ARSENAULT & BELANGER, 2003). Cela a également été rapporté par plusieurs auteurs (Simard & Morley, 1991; Arsenault *et al.*, 2003a; Pérez *et al.*, 2010; Ritchie *et al.*, 2010; Shuaib *et al.*, 2010; Lago *et al.*, 2012; Norouzi *et al.*, 2015; Junkuszew *et al.*, 2016). Cette association positive entre ce facteur et la prévalence en MVV s'explique probablement par le fait que les troupeaux de plus grande taille sont moins bien entretenus en termes de logement, nutrition et de stratégies de réforme et d'abattage que les troupeaux avec un faible effectif (Pérez *et al.*, 2010). De plus, certains auteurs ont rapporté que les troupeaux comptant plus d'une centaine de brebis reproductrices présentent le plus de risques d'exposition à infection par le MVV (Ritchie *et al.*, 2010).

Par ailleurs, le commerce des animaux constitue un facteur de risque majeur dans la propagation du MVV entre les élevages (Peterhans *et al.*, 2004; Lago *et al.*, 2012; Junkuszew *et al.*, 2016), la preuve en faveur de ce facteur, est l'apparition de la maladie en Islande après une importation de 20 moutons de race Karakul de l'Allemagne (PALSSON, 1978).

À noter que les lentivirus sont dotés d'une importante capacité à passer la barrière d'espèce et à s'adapter au sein d'un nouvel hôte (Morin *et al.*, 2002). Des études phylogéniques ont montré que certains sous-types de SRLV peuvent infecter les ovins et les caprins à la fois (Pisoni *et al.*, 2005; Gjerset *et al.*, 2009) ce qui permet d'émettre l'hypothèse que la présence de caprins dans les troupeaux d'ovins semble jouer un rôle non négligeable dans la propagation de la maladie. En effet, Alba et ses collaborateurs (2008) ont constaté que les troupeaux mixtes (ovins / caprins) sont plus souvent infectés par le virus que les troupeaux qui ne contiennent que des moutons, même avec un faible nombre de chèvres dans les troupeaux mixtes (Lago *et al.*, 2012).

Le type d'élevage semble également influencer la prévalence du *maedi-visna*. En effet, Leginagoikoa *et al.*, (2006) ont rapporté que l'incidence de la maladie varie en fonction du type d'élevage, la séroprévalence était de 77%, 25% et 5% dans les élevages intensifs, semi-intensifs et extensifs respectivement. Ces résultats pourraient expliquer l'absence du MVV dans certains pays comme l'Australie, où la plupart des moutons sont élevés dans un système extensif (Leginagoikoa *et al.*, 2006).

Conduite de la reproduction : étant donné que le sperme soit considéré comme vecteur pour le virus, une des pratiques aidant à la réduction de l'incidence d'une infection dans un troupeau selon Junkuszew *et al.*, (2016), est de garder les mâles et les femelles séparés en dehors des saisons d'accouplement.

La saison d'agnelage a également été analysé, Lago *et al.*, (2012) considèrent que ce facteur n'a pas d'impact sur la prévalence sérologique du *maedi-visna*, tandis que Junkuszew *et al.*, (2016) voient dans ce facteur d'élevage un paramètre non négligeable influençant la prévalence de la maladie.

Plusieurs études avancent qu'il existe certaines pratiques pendant la période de pré-sevrage des agneaux pouvant influencer sur la prévalence du MVV. Lago *et al.*, (2012) considèrent que le confinement des agneaux pendant cette période joue un rôle important dans la transmission de la maladie, ainsi, les agneaux infectés par le colostrum ou le lait, ou par contact direct avec leurs mères durant les premiers jours de leurs vies, peuvent constituer une

source d'infection pour les autres agneaux. Par ailleurs, il semble que la transmission horizontale soit plus efficace lorsque les agneaux sont logés dans un groupe séparé que lorsqu'ils sont logés avec les adultes, en raison de la faible ventilation et de la densité relativement élevée dans les troupeaux d'agneaux (Lago *et al.*, 2012). L'âge du sevrage a également été documenté, il a été montré qu'il existe une association négative entre les deux variables (Pérez *et al.*, 2010).

D'autres paramètres ont également été analysés. Junkuszew *et al.*, (2016) montrent que les cases d'agnelage peuvent être incriminées dans l'augmentation de la prévalence. De même pour la méthode d'allaitement, il a été montré que 10 à 30% des agneaux peuvent être infectés lorsqu'ils sont nourris à partir de brebis séropositives, cette prévalence est d'autant plus élevée chez les agneaux nourris au biberon du colostrum ovin infecté (Alvarez *et al.*, 2006; Junkuszew *et al.*, 2016).

Bâtiment d'élevage: le bâtiment devra être construit conformément aux normes, de manière à permettre de réduire la densité des animaux et de favoriser une bonne ventilation. Ces 2 facteurs (densité des animaux et ventilation) devraient réduire la transmission du MVV. Quelques chercheurs se sont penchés sur l'analyse de l'influence de ces paramètres sur la séroprévalence, aucune des variables n'a été associée à la séroconversion d'après Leginagoikoa *et al.*, (2010). Cependant, dans une étude précédente menée par Pérez *et al.*, (2010) il a été montré que la séroprévalence diminue chez les moutons logés dans des bâtiments avec une meilleure ventilation.

- Climat

Il semble que le risque de transmission virale soit plus élevé dans les régions froides, en raison du niveau de confinement des animaux (Norouzi *et al.*, 2015).

VI Diagnostic

VI.1 Clinique

Comme évoqué dans la partie « signes cliniques », les symptômes n'apparaissent qu'après une longue période d'incubation et uniquement chez 30 % du troupeau. De plus, ces signes cliniques ne sont pas pathognomoniques et ils n'apportent pas d'élément de diagnostic de *maedi-visna* (PALSSON, 1978; Reina *et al.*, 2009). Ces deux caractéristiques des infections à lentivirus illustrent l'importance du diagnostic par les méthodes de laboratoire

(Pépin *et al.*, 2003). L'examen histologique peut être réalisé en post-mortem. Les organes cibles présentent une inflammation chronique avec une infiltration par les cellules mononucléaires. Toutefois, ces modifications ne sont pas pathognomoniques (de Andrés *et al.*, 2005).

- Diagnostic différentiel

La forme respiratoire doit être différenciée de la lymphadénite caséuse à *Corynebacterium pseudotuberculosis*, la pneumonie vermineuse et de l'adenomatose pulmonaire (Jaagsiekte) (de la Concha-Bermejillo, 1997). Pour cette dernière les moutons atteints présentent des signes de détresse respiratoire dus au tissu tumoral infiltrant les poumons, le « test de la brouette » peut être utilisé pour le dépistage des sujets malades. Un liquide visqueux abondant s'écoule par les naseaux. À noter que l'adénomatose et le *maedi-visna* peuvent être présents chez le même animal contribuant à l'aggravation des deux maladies (Pépin *et al.*, 2004).

La forme nerveuse doit être différenciée de la tremblante, la listériose, la rage et des infections parasitaires à localisation nerveuse (Brinkhof, 2009).

Les méthodes de diagnostic de laboratoire peuvent être divisées en deux catégories: les tests de dépistage de première intention (AGID et ELISA) et les tests de dépistage supplémentaires (RIPA, RIA, WB, PCR) (Christodoulopoulos, 2006). Ils sont basés sur la détection du virus ou le génome viral (méthodes directs) ou sur la détection des anticorps anti-MVV, témoins de son passage (méthodes indirectes) (Brinkhof, 2009b). Il n'existe pas de test de références pour la détection des infections à MVV. Néanmoins, la combinaison de 2 techniques ou plus pourrait augmenter la sensibilité et la spécificité de ces tests de diagnostic (Brinkhof, 2009b; Muz *et al.*, 2013).

VI.2 Techniques sérologique

VI.2.1 Technique IDG

Cette technique est la première à être développée (Terpstra & Boer, 1973), elle utilise le virus entier concentré à partir de surnageant de culture cellulaire infectée, dissocié par des détergents ou d'autres traitements, et elle permet la détection des anticorps contre l'antigène

p25 et l'antigène de l'enveloppe gp135 (de Andrés *et al.*, 2005). C'est une réaction immunologique simple à réaliser et peu onéreuse (Bosgiraud *et al.*, 1989), mais d'une lecture délicate (Vitu *et al.*, 1982) et d'interprétation très subjective qui nécessite un personnel expérimenté. La présence d'anticorps est révélée par l'apparition des arcs de précipitation à l'interface sérum/antigène (OIE, 2008; Brinkhof, 2009b).

Malgré la spécificité élevée de la technique 98.3% (de Andrés *et al.*, 2005) plusieurs études soulignent que l'IDG manque singulièrement de sensibilité en comparaison avec les autres tests sérologiques (ELISA, RIPA, WB) (Varea *et al.*, 2001; de Andrés *et al.*, 2005; Brinkhof & van Maanen, 2007; Toft *et al.*, 2007). Néanmoins, l'IDG reste une bonne méthode de dépistage de la maladie dans le cadre de grandes enquêtes épidémiologiques et pour les échanges internationaux (Bosgiraud *et al.*, 1989; OIE, 2008).

VI.2.2 ELISA

Développée pour la première fois en 1982 par Houwers *et al.*, (1982). Et elle s'est avérée plus sensible et plus précoce que l'immunodiffusion en gélose ce qui fait qu'elle a été recommandée par le manuel de l'Office Internationale des Epizootie comme technique de référence pour les infections à SRLV depuis 2004 à la place de l'IDG (Vitu *et al.*, 1982; RUSSO *et al.*, 1994; Celer *et al.*, 1998; Zhang *et al.*, 2013).

La plupart du temps, il s'agit d'ELISA indirects (i-ELISA) mais 3 ELISA de compétition (c-ELISA) utilisant des anticorps monoclonaux ont été décrites (OIE, 2008).

Dans l'ELISA indirect, les puits de la microplaque sont sensibilisés avec l'antigène. Les sérums dilués sont ajoutés dans les puits et réagissent avec les antigènes liés au support solide. Le conjugué (par ex. sérum ou immunoglobuline (Ig) anti-Ig de ruminant, marqué à la peroxydase) réagit avec les anticorps spécifiques liés à l'antigène. Le substrat de l'enzyme est ajouté. Le taux de transformation du substrat est proportionnel à la quantité d'anticorps qui se sont liés. Inversement, dans l'ELISA de compétition, une faible coloration sera due à l'inhibition de la fixation de l'anticorps monoclonal marqué sur l'antigène (phase solide), et indiquera la présence dans les sérums d'anticorps anti-SRLV (OIE, 2008). L'intensité de la couleur qui s'est développée est mesurée au spectrophotomètre. Ce qui permet une interprétation objective des résultats (Vitu *et al.*, 1982).

L'ELISA présente une sensibilité et une spécificité de 97.8% et 98.2% respectivement, elle permet la détection précoce d'anticorps et l'analyse d'un nombre important d'échantillon

pour un coût relativement peu élevé et en peu de temps (2 à 3h) ainsi qu'un traitement informatique des résultats (Vitu *et al.*, 1982; Varea *et al.*, 2001; Peterhans *et al.*, 2004; Villagra-Blanco *et al.*, 2015).

Plusieurs types d'ELISA ont été développés et qui diffèrent en fonction des antigènes utilisés, certains d'entre eux utilisent le virus entier (Zanoni *et al.*, 1991), d'autres utilisent des protéines recombinantes (Brinkhof & van Maanen, 2007) qui inclue les protéines *gag*, les protéines transmembranaires (TM) et les protéines de surface (SU) (Knowles, 1997) et d'autres utilisant des protéines synthétiques (Kwang & Torres, 1994; Carrozza *et al.*, 2009). Enfin, comme évoqué précédemment, il existe l'ELISA de compétition qui est basée sur l'utilisation des anticorps monoclonaux (Feverreiro *et al.*, 1999).

En général, les techniques utilisant le virus entier sont plus sensibles que celles utilisant des protéines recombinantes (Zanoni *et al.*, 1991) qui rapportent une sensibilité et une spécificité de 99.3% et 98.6% respectivement. Cependant, la combinaison des antigènes de capsid avec des antigènes d'enveloppe donne une sensibilité et une spécificité équivalentes à celles des techniques utilisant le virus entier (de Andrés *et al.*, 2005).

A noter que, des réactions non spécifiques peuvent être observés suite à la formation d'anticorps dirigés contre les composants cellulaires pour la technique utilisant le virus entier, vis-à-vis du glutathion-S-transférase et les constituants bactériens dans le cas d'utilisation de protéines recombinantes (Peterhans *et al.*, 2004). D'où l'importance de l'utilisation des antigènes hautement purifiés.

Enfin, compte tenu de la présence d'une hétérogénéité antigénique entre les souches (Grego *et al.*, 2005) les anticorps anti-MVV présents chez un animal, peuvent ne pas reconnaître l'antigène utilisé dans le test, ce qui est à l'origine de faux négatifs. D'où l'importance de connaître les propriétés antigéniques et génétiques des souches de MVV circulantes afin d'adapter les techniques de diagnostic sérologique (Pépin *et al.*, 2003; Brinkhof, 2009a).

VI.2.3 WB

L'immunoblot (western blot) a également été longuement étudié (RUSSO *et al.*, 1994), il est utilisé pour la confirmation des statuts des animaux ayant des résultats douteux en Elisa (Pépin *et al.*, 2003; Peterhans *et al.*, 2004). Malgré sa grande sensibilité, cette technique n'est

pas utilisée en diagnostic de routine en raison de son coût élevé, et certains résultats sont ininterprétables en raison de la variabilité des souches virales du terrain (Pépin *et al.*, 2003).

VI.2.4 Autres

RIPA (*Radio immuno precipitation Assay*) et RIA (*Radio immuno-assay*), ce sont des tests coûteux, longs et contraignants, ce qui fait qu'ils sont rarement utilisés dans le diagnostic de routine (Pépin *et al.*, 1998; de Andrés *et al.*, 2005).

- *Limite des tests sérologiques*

Il existe plusieurs paramètres qui influencent sur la performance de ces tests sérologiques et qui peuvent être à l'origine de résultats erronés, à savoir :

- Des résultats faussement négatifs peuvent être obtenus dans les cas suivants :
 - Absence d'anticorps chez des sujets infectés
 - Durant les 1^{ers} stades d'infection avant séroconversion qui peut survenir plusieurs semaines voire plusieurs mois ou années après l'infection (Simard & Morley, 1991).
 - Certains animaux infectés ne développent pas une réponse humorale (Pépin *et al.*, 1998).
 - Des sujets séropositifs peuvent redevenir séronégatifs à cause de la production intermittente et la fluctuation du taux d'anticorps, ce phénomène peut durer des semaines ou plus (Pépin *et al.*, 1998; de Andrés *et al.*, 2005).
 - Présence des anticorps anti-MVV mais qui ne peuvent pas être détectés par le test de diagnostic, ce phénomène est lié à l'hétérogénéité antigénique entre les souches de SRLV (Grego *et al.*, 2005).
- Des résultats faussement positifs peuvent également être obtenus dans les cas suivants :
 - Détection des anticorps maternels chez des agneaux sains (Muz *et al.*, 2013).
 - En 2011 Valas *et al.*, (2011) ont obtenus des résultats faussement positifs vis-à-vis du MVV chez des sujets vaccinés contre la bluetongue.

Compte tenu de tous ces paramètres, de nouvelles méthodes de diagnostic ont été développées qui visent à mettre en évidence le virus dans le sang, le lait ou les organes par des

techniques d'amplification génique (Pépin *et al.*, 1998). Néanmoins, ces techniques ne devraient pas être considérées comme des alternatives à la sérologie, plutôt comme des tests complémentaires (Peterhans *et al.*, 2004).

VI.3 Techniques virologique

VI.3.1 Isolement du virus

Le virus peut être mis en évidence soit par isolement à partir d'explants tissulaires infectés ou par co-culture des cellules cibles infectées avec des cellules permissives, (cellules du plexus choroïde ou des fibroblastes cutanés) (Gendelman *et al.*, 1985; Peterhans *et al.*, 2004; Reina *et al.*, 2009). Un effet cytopathique avec formation des cellules géantes multinucléaires (syncytia) sont observés par microscopie électronique après 2-3 semaines (Pépin *et al.*, 1998).

En plus de la longue période requise pour que l'effet cytopathique apparaisse (2-3 semaines), ce dernier peut ne pas se manifester en dépit de la présence du virus, cela est observé chez les souches non cythopathogènes ou chez des virus en phase de latence (Pépin *et al.*, 1998). De plus, certaines cellules sont non permissives à quelques souches de MVV (Reina *et al.*, 2009) ce qui limite son utilisation comme diagnostic précoce (Brinkhof, 2009a).

Compte tenu de ces éléments, d'autres techniques supplémentaires peuvent être ajoutés, à savoir, l'évaluation de l'activité de la transcriptase inverse, la mise en évidence des protéines virales au niveau du surnageant en utilisant des anticorps spécifiques (*immunolabelling* « immunohistochimie ») ou par amplification de l'ADN viral (Reina *et al.*, 2009; Minguijón *et al.*, 2015).

VI.3.2 PCR

La PCR permet la mise en évidence des acides nucléiques du virus à partir des fluides et des tissus des animaux infectés (Knowles, 1997; de Andrés *et al.*, 2005). Elle est utilisée en complément des tests sérologiques (Reina *et al.*, 2009). Elle présente l'avantage de détecter l'infection avant même séroconversion et chez des jeunes sujets (Peterhans *et al.*, 2004; Alvarez *et al.*, 2006).

Cette technique présente une sensibilité élevée (de Andrés *et al.*, 2005) qui varie en fonction de la séquence ciblée (Pol, gag ou LTR) (Leginagoikoa *et al.*, 2006) et qui peut être améliorée par d'autres variantes de PCR (PCR-nichée, semi nichée PCR) (Peterhans *et al.*, 2004). Cette sensibilité serait toutefois influencée par deux facteurs, à savoir, la variabilité génétique des isolats de MVV, ce problème est aggravé par la charge virale très faible (1 /106 leucocytes hébergent le virus), typique des infections à lentivirus chez les petits ruminants (Pépin *et al.*, 2003; de Andrés *et al.*, 2005). Ce qui limite son utilisation comme technique de référence pour diagnostiquer les infections à SRLV (Reina *et al.*, 2009).

En conclusion, il est important de noter qu'il n'existe pas une seule technique permettant à coup sûr de caractériser le statut d'un animal isolé (Pépin *et al.*, 2003). La combinaison entre la PCR (technique capable de détecter l'infection chez les jeunes sujets et avant même séroconversion) avec le test ELISA (technique présentant une sensibilité élevée) reste le moyen de diagnostic le plus efficace permettant une détection optimale de l'infection par les lentivirus des petits ruminants (de Andrés *et al.*, 2005; Alvarez *et al.*, 2006; Sánchez *et al.*, 2016).

VII Prophylaxie

L'absence de traitement et de vaccin ainsi que l'absence d'une guérison spontanée de l'infection et la persistance du risque de transmission à des animaux sains, exigent l'application des plans de lutte appropriés (Toma *et al.*, 1990; de la Concha-Bermejillo, 1997). En effet, plusieurs programmes de contrôle des infections à lentivirus ont été mis en place dans divers pays au cours des deux dernières décennies (Pépin *et al.*, 2003), ils sont basés sur le contrôle de la transmission du virus et l'abattage des animaux (Larruskain & Jugo, 2013). Le but de ces stratégies de contrôle, est de réduire le taux d'infection et l'obtention de statut indemne vis-à-vis du MVV (Peterhans *et al.*, 2004).

Un programme de contrôle spécifique doit être déterminé en fonction du système d'élevage, méthodes de gestion du troupeau mais surtout en fonction du taux de prévalence retrouvé dans ce dernier (Reina *et al.*, 2009), il consiste pour la plupart des pays en une surveillance sérologique périodique par le test AGID ou ELISA afin de déterminer les sujets séropositifs et par la suite le statuts des troupeaux (Christodoulopoulos, 2006).

Concernant les pays ou élevages indemnes, l'importation des animaux doit se faire uniquement à partir des élevages ou des pays indemnes (Christodoulopoulos, 2006). Quant

aux élevages et pays infectés, plusieurs protocoles d'éradications ont été proposés afin de réduire ou d'éradiquer la maladie, à savoir, le remplacement total des troupeaux infectés par des troupeaux indemnes, ce protocole a prouvé son efficacité lors de l'épidémie du MVV en Islande (de la Concha-Bermejillo, 1997; Reina *et al.*, 2009) et dans d'autres pays tels que, la Pologne, Suisse, Belgique et Malte (Reina *et al.*, 2009). Néanmoins, ce protocole ne peut pas s'appliquer sur des élevages avec un taux de prévalence élevé en raison de la difficulté de remplacer tous les animaux abattus, par ailleurs, l'abattage complet peut entraîner la perte des efforts de sélection résultant des programmes de sélection génétique (Reina *et al.*, 2009; Lago *et al.*, 2012; Rachid, 2012).

D'autres protocoles moins drastiques ont été proposés, tel que l'abattage sélectif des sujets séropositifs et leurs remplacements avec la descendance des animaux séropositifs ou séronégatifs (Leginagoikoa *et al.*, 2006). La séparation des sujets séronégatifs et séropositifs en deux troupeaux a également été proposé comme outil de contrôle efficace pour les élevages avec des taux d'infection élevés (Rémond & Larenaudie, 1982; Pérez *et al.*, 2013). Néanmoins, cette technique reste laborieuse pour les éleveurs, et qui nécessite la présence de logements supplémentaires pour séparer les troupeaux (Pérez *et al.*, 2010). Par ailleurs, l'infection a également été éliminée en séparant les agneaux des brebis infectées avant ingestion du colostrum et à les nourrir avec du colostrum thermisé (chauffage à 56°C pendant 1 heure) ou de substitution (colostrum bovin ou du commerce) et/ou du lait artificiel (de la Concha-Bermejillo, 1997; Christodouloupolos, 2006; Reina *et al.*, 2009). Cependant, ces méthodes sont coûteuses et ne peuvent pas être appliquées dans les grands troupeaux où la séroprévalence de *maedi-visna* est élevée (de la Concha-Bermejillo, 1997).

Dans les élevages mixtes, il convient de séparer les caprins des ovins et d'éviter de nourrir les agneaux avec du lait de chèvre en raison de la possibilité de transmission inter-espèce (Reina *et al.*, 2009).

Enfin, les programmes de lutte contre le MVV dépendent, avant tout, des éleveurs eux-mêmes et de leur volonté de mener à bien toutes les opérations, notamment la séparation de la progéniture à sérologie négative des animaux infectés (Rémond & Larenaudie, 1982) d'autre part, de l'état, qui doit intervenir financièrement en assurant le remplacement des animaux abattus lors de remplacement total du troupeau (Achour *et al.*, 1994). Néanmoins, appliqués correctement, ils ont contribué à diminuer significativement l'importance de cette maladie (Pépin *et al.*, 2003).

- Approche vaccinale

Les tentatives de vaccination vis-à-vis des SRLVs menées jusqu'ici ont échoué. Les premiers essais se sont basés sur l'utilisation du virus inactivé, MVV (Cutlip *et al.*, 1987) et CAEV (McGuire *et al.*, 1986) et qui ont été à l'origine de l'exacerbation des signes cliniques après épreuve avec la souche sauvage (Cutlip *et al.*, 1987). D'autres tentatives de vaccination en utilisant le virus atténué (Harmache *et al.*, 1998; Pétursson *et al.*, 2005) ont été à l'origine d'une protection partielle des animaux vaccinés après administration de la souche sauvage (Pétursson *et al.*, 2005). D'autres essais de vaccination en utilisant les peptides *gag* et *env* (Nenci *et al.*, 2007; Torsteinsdottir & Andrésdóttir, 2007), ont été à l'origine d'une augmentation de la charge virale chez les sujets vaccinés (Nenci *et al.*, 2007).

De nouvelles approches de vaccination ont été développées qui reposent sur des vaccins ADN contenant le gène *env* (Cheevers *et al.*, 2003; González *et al.*, 2005) ou le gène *gag* (Henriques *et al.*, 2007; Reina *et al.*, 2008; Niesalla *et al.*, 2009), la majorité de ces essais confère une protection partielle chez les chèvres et les moutons. En effet, les résultats montrent un contrôle efficace de la réplication de la souche virulente au cours des deux années suivant le test d'épreuve, ainsi qu'un retardement des signes cliniques, indépendamment de la production d'anticorps neutralisants (Rachid, 2012).

L'espoir aujourd'hui repose sur la mise en place de vaccins permettant la restriction de la réplication virale ainsi qu'une meilleure résistance à la progression de la maladie, à long terme, *via* le contrôle simultané de la réponse immune à médiation cellulaire et de l'activité neutralisante

Étude
Expérimentale

Etude expérimentale

I. Problématique et objectifs

Le *maedi-visna* est une maladie virale, apyrétique d'évolution lente. Elle sévit à bas bruit dans les élevages ovins sans signes apparents et qui peut avoir si elle s'exprime, de graves conséquences pour la santé des cheptels et donc leur productivité. En Algérie, les travaux concernant le *maedi-visna* font défaut et sont limités à quelques régions du pays. D'où l'importance de la présente étude.

L'objectif principal de cette étude est de **(1) mettre en évidence la présence des anticorps anti MVV chez les ovins dans quelques élevages de l'Ouest de l'Algérie.**

Par ailleurs, de nombreux paramètres liés à l'animal et à la gestion de l'élevage sont considérés comme des facteurs de risque potentiel pour le développement de l'infection dans un troupeau donné. L'identification et la maîtrise de ces paramètres qui sont associés à la transmission du virus est d'une nécessité incontournable afin de concevoir des plans de lutte adaptés. Le deuxième objectif visé par cette étude est **(2) d'identifier les facteurs de risque associés à cette séroprévalence.**

II. Matériel et méthodes

- Zone d'étude

Les élevages inclus dans l'étude sont répartis en trois régions de l'Ouest de l'Algérie : Gdyel, Sig, Oued Fodda.

- Gdyel

Il s'agit d'une commune de la wilaya d'Oran située dans le nord-ouest de l'Algérie. La ville de Gdyel bénéficie d'un climat tempéré chaud. La température moyenne annuelle est de 17.5 °C à Gdyel. Chaque année, les précipitations sont en moyenne de 369 mm.

- Sig

Il s'agit d'une commune de la wilaya de Mascara. Cette région est située à 43 km d'Oran à l'ouest de l'Algérie. La ville est située à 50 m d'altitude et à une trentaine de kilomètres de la mer à vol d'oiseau. Elle est traversée par l'Oued Sig (Mekerra), qui prend ses sources au Sud de la ville de Tlemcen, et passe par Sidi Bel Abbès. Elle est caractérisée par un hiver peu rude par rapport à d'autres régions, et un été assez chaud, la pluviométrie quant à elle ne dépasse les 400 millilitres par an.

- Oued Fodda

Il s'agit d'une commune de la wilaya de Chlef en Algérie, elle est située à 20 km à l'est de la ville de Chlef. Elle est située entre deux chaînes de montagnes, bordée au nord par la chaîne de montagnes Dhahrah, au sud par la chaîne de montagne Ouarsnis. Elle se caractérise par un hiver froid, et un été chaud et pluvieux.

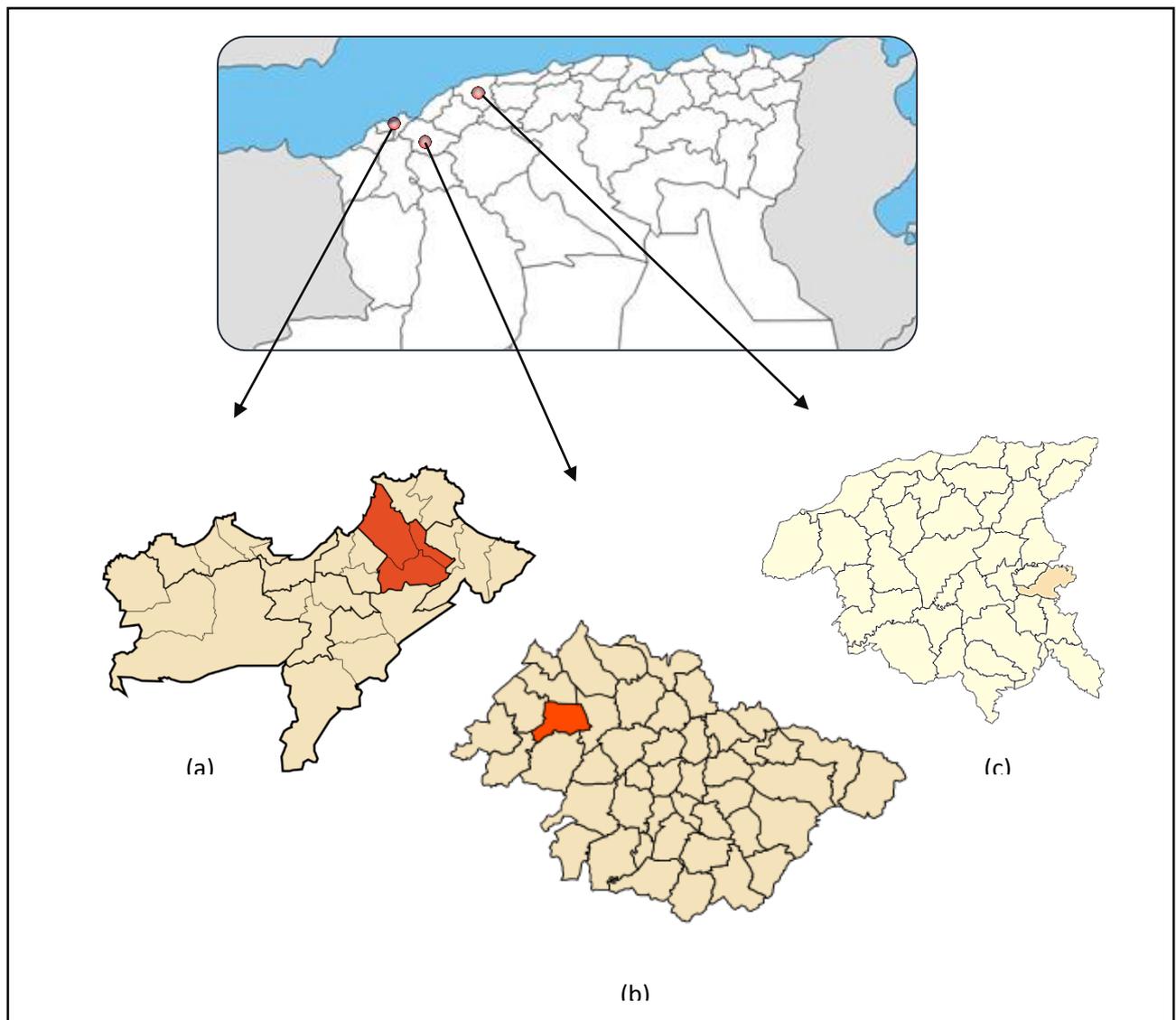


Figure 6: Zones étudiées : (a) Gdyl; (b) Sig; (c) Oued el Fodda.

Tableau 2: Effectif total des ovins au niveau de la wilaya de Chlef, Oran et Mascara (DSV, 2016)

Wilaya	Effectif total
Chlef	258000
Oran	700000
Mascara	155600

- Choix des cheptels et des animaux

Le choix et la sélection des troupeaux étaient aléatoires, et les prélèvements ont été effectués à l'occasion de visites programmées avec les éleveurs. Un total de 184 prélèvements sanguins a été effectué à partir de 9 élevages ovins qui se caractérisent par un mode d'élevage semi-intensif et la taille du troupeau varie entre 16 à 200 têtes. Les élevages concernés par l'étude sont de deux catégories, des élevages mixtes, ou les ovins sont mélangés avec des caprins et des élevages non mixtes qui ne contiennent que des ovins. Par ailleurs, nous avons inclus dans l'étude deux types d'élevage, des élevages de type familial et des élevages de type commercial.

Les prélèvements sanguins ont concerné les sujets de plus de 6 mois afin d'éviter la détection des anticorps transmis passivement par le colostrum (Cutlip *et al.*, 1988).

- Questionnaire

Chaque éleveur a été interrogé au moment de la récolte des échantillons afin de mentionner sur un questionnaire (Annexe) tous les éléments relatifs à la gestion du troupeau. Le but du questionnaire est d'étudier les facteurs de risque potentiels qui influent la séropositivité vis-à-vis du MVV tels que, l'âge, le sexe, la taille du troupeau, le type d'élevage (à activité commerciale ou familiale) et la présence des chèvres dans le troupeau (

- Prélèvements

Cette étape s'est déroulée en six jours, durant le mois de Mars et Avril 2017. Le sang a été prélevé à partir de la veine jugulaire à l'aide de seringues stériles de 10 cc. Ainsi, un tube vacutenaire par sujet a été prélevé (tube EDTA de 4 ml). Chaque tube était soigneusement étiqueté. Les tubes prélevés ont été déposés dans une glacière à + 4°C pour une meilleure conservation avant l'analyse.

- Centrifugation des tubes sanguins

La centrifugation des tubes EDTA a été faite à 5000 tours / mn pendant 5 minutes, le plasma recueilli a été stocké à -20°C jusqu'à utilisation. L'extraction des PBMCs a également été réalisée à partir des échantillons prélevés puis conservés dans des tubes eppendorfs à -20°C.

- Test utilisé

Le test sérologique utilisé est le test ELISA indirect « IDScreen® Indirect ELISA » IDVet® (Montpellier, France). Ce test présente une sensibilité et une spécificité de 100% (Villagra-Blanco *et al.*, 2015). A noter que le test ELISA est recommandé par le manuel de l'OIE en 2004 comme test de référence pour les infections à SRLV (Rachid, 2012), car en plus de son faible cout, le test ELISA se caractérise par sa rapidité d'exécution permettant une détection précoce des anticorps sur un grand nombre d'échantillon en peu de temps (2 à 3h) (Villagra-Blanco *et al.*, 2015).

- Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel « R-Studio ». Les tests statistiques utilisés pour cette étude sont le test de Khi deux et le test exact de fisher avec un seuil d'erreur de 5%.



Figure 7: Prélèvement sanguin à partir de la veine jugulaire



Figure 8: Réalisation de la technique ELISA au niveau du laboratoire microbiologie (ENSV)

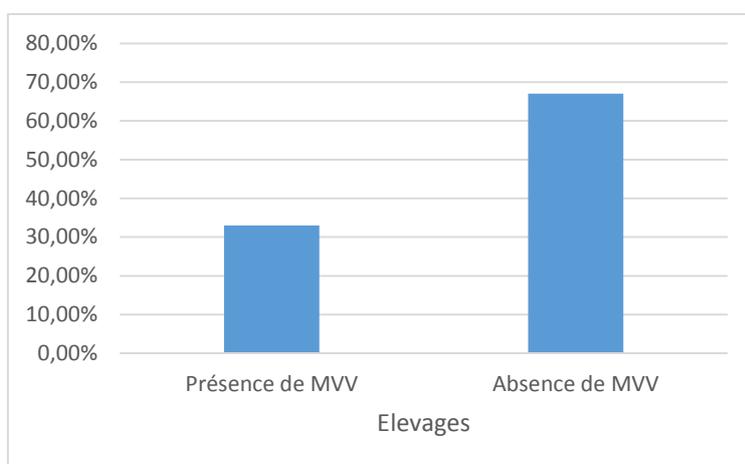


Figure 9: Réactifs utilisés pour le test ELISA

III. Résultats

VII.1 Séroprévalence inter-troupeau et séroprévalence individuelle

Parmi les neufs élevages prélevés, trois ont présenté au moins un sujet infecté, il s'agit pour les trois troupeaux atteints d'élevage mixte. Ce qui donne une prévalence inter-troupeau de 33%. Par ailleurs, sur les 184 sujets prélevés, onze moutons ont montré une réaction positive vis-à-vis du MVV, ce qui donne une prévalence individuelle de 6% (95.0% IC: 2.6% et 9.4%) dont 8 femelles et 3 males atteints et un seul sujet parmi 184 a présenté une réaction



douteuse.

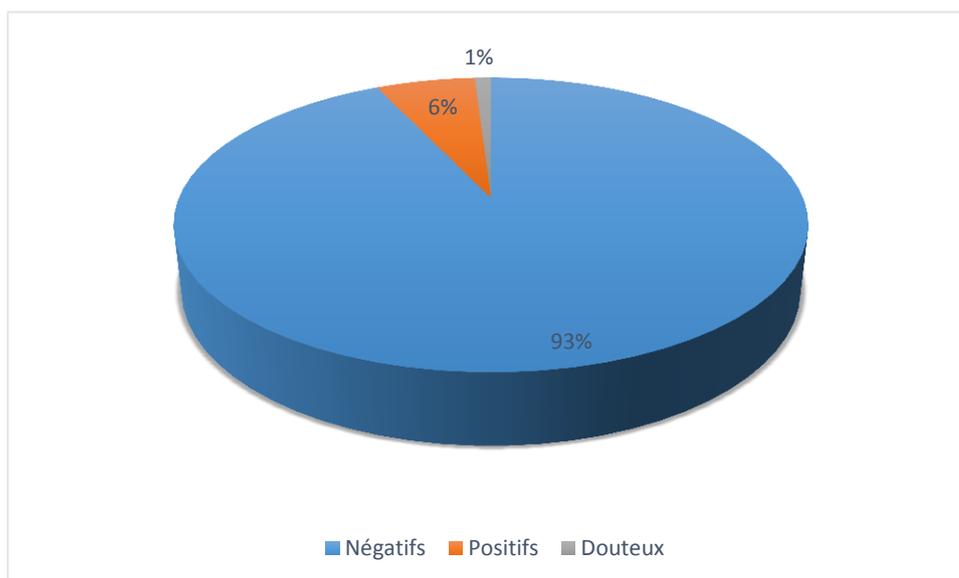


Figure 11: Séroprévalence individuelle du Maedi-Visna

À noter que cette séroprévalence individuelle au sein des troupeaux infectés varie de 0-18% avec une séroprévalence moyenne de 12.5%.

Tableau 3: Prévalence individuelle dans les troupeaux étudiés

Elevage	Nombre de prélèvement	Nombre de sujets séropositifs	Prévalence individuelle
1	11	0	0%
2	13	0	0%
3	23	0	0%
4	17	2	12%
5	10	0	0%
6	27	0	0%
7	19	0	0%
8	24	2	8%
9	40	7	18%

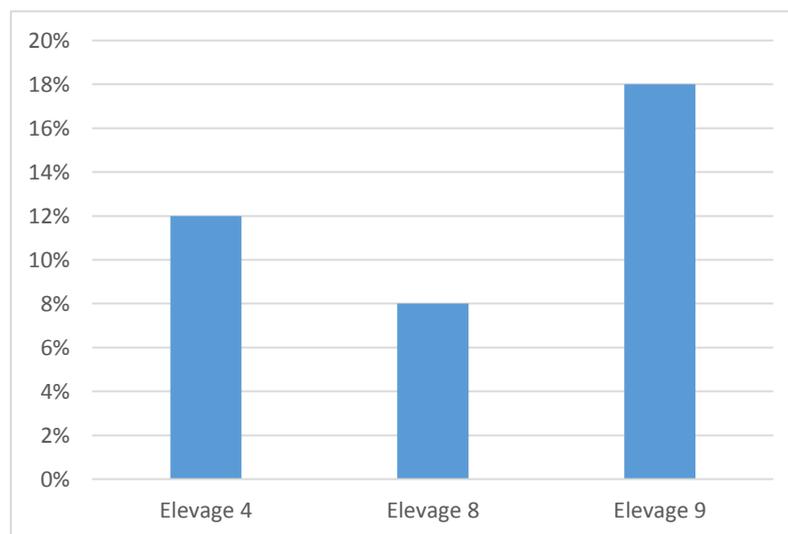


Figure 12: Séroprévalence individuelle au sein des troupeaux infectés

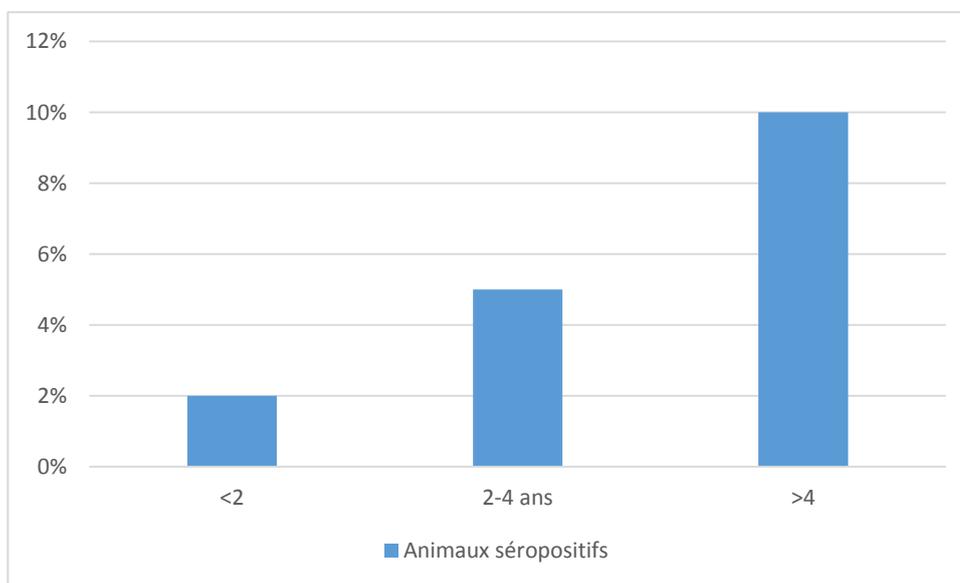
VII.1.1 Variation de la prévalence en fonction de l'âge

L'étude a concerné 48 sujets de moins de deux ans, 75 sujets ayant entre deux et quatre ans et 61 sujets âgés de plus de quatre ans.

Age	Nombre total	Animaux séropositifs	Prévalence (%)	Animaux séronégatifs	Prévalence (%)
<2	48	1	2%	47	97%
2-4 ans	75	4	5%	71	95%
>4	61	6	10%	55	90%

Tableau 4: Prévalence du maedi-visna en fonction de l'âge

Les résultats de l'étude ont rapporté une prévalence de 10%, 5% et 2% chez les sujets qui ont plus de 4 ans, entre 2 et 4 ans et moins de deux ans respectivement. Pour vérifier s'il y



a une dépendance entre l'âge et la séropositivité en MVV, nous avons utilisé le test de Khi-2 qui a prouvé que les variables sont dépendantes avec un $p= 0.018$ ($p>0.05$).

Figure 13: Variation de la prévalence en fonction de l'âge

VII.1.2 Variation de la prévalence en fonction du sexe

La population étudiée est constituée de 24 % males et 76 % femelles, nous avons évalués le taux de prévalence de MVV en fonction du sexe des sujets étudiés.

Tableau 5: Population étudiée et prévalence du MVV en fonction du sexe

Sexe	Nombre total prélevé		Nombre de sujet séropositifs	
	Nombre	%	Nombre	%
Males	45	24	3	6,5
Femelles	139	76	8	6

Nos résultats indiquent une similarité de prévalence entre les deux sexes. En effet, l'interprétation des analyses statistiques a montré une association non significative entre la prévalence en MVV et le sexe de l'animal, $p= 0.83$ ($p>0.05$).

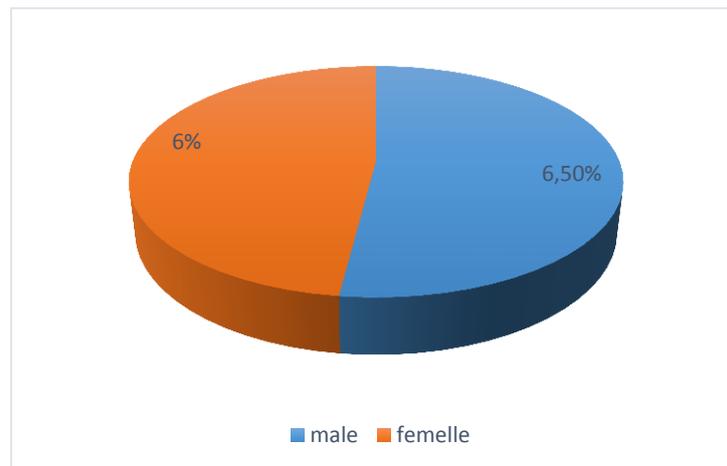


Figure 14: Prévalence du MVV en fonction du sexe

VII.1.3 Variation de la prévalence en fonction de la taille du troupeau

Notre étude a concerné 8 élevages renfermant moins de 30 têtes, et un seul élevage renfermant plus de 30 têtes ce qui a rendu difficile l'évaluation de l'influence de la taille du troupeau sur la séropositivité des animaux. Néanmoins, nos résultats indiquent que la prévalence la plus élevée été enregistrée dans l'élevage (9) renfermant plus de 30 têtes. L'analyse statistique du lien entre ce facteur et la prévalence du MVV a rapporté que cette dernière est similaire quelle que soit la taille du troupeau $p= 0.1$ ($p>0.05$).

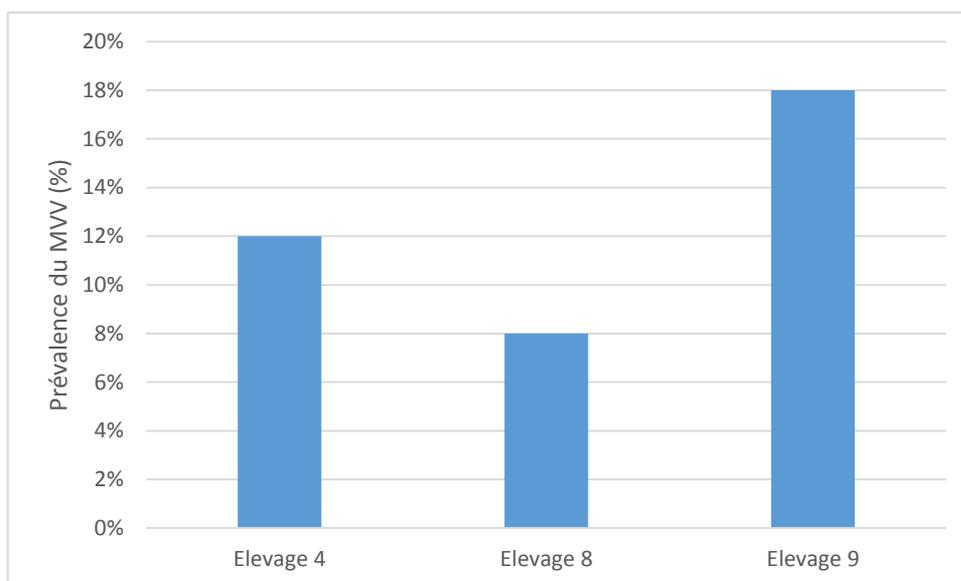


Figure 15: Variation de la prévalence en fonction de la taille du troupeau

VII.1.4 Variation de la prévalence en fonction du type d'élevage

Nos résultats indiquent que 100 % des élevages à activité commerciale et 14 % des élevages de type familial sont atteints. L'analyse statistique a montré qu'il existe une dépendance entre les deux variables (type d'élevage-séropositivité) avec un $p= 0.002$ ($p<0.05$) et a confirmé notre hypothèse qui indique que la sensibilité vis-à-vis du MVV est plus élevée dans les élevages à activité commerciale.

Tableau 6: Séroprévalence du MVV en fonction du type d'élevage

		Absence de MVV		Présence de MVV	
		Nombre	%	Nombre	%
Élevage	A activité commerciale	0	0	2	100
	Familier	6	87	1	14

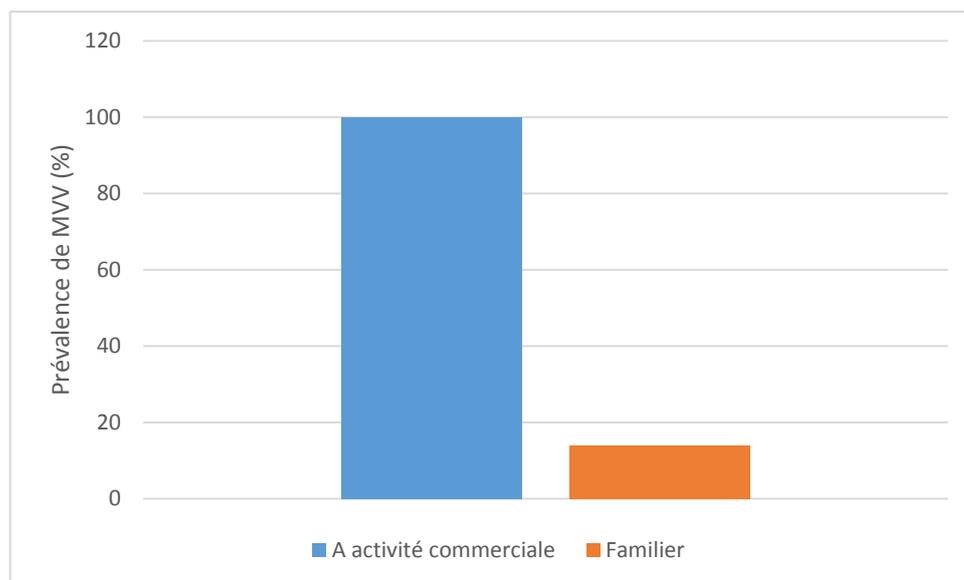


Figure 16: Graphique représentant la séroprévalence en fonction du type d'élevage

VII.1.5 Variation de la prévalence entre les élevages mixtes et non mixtes

Les résultats de l'étude montrent que 50% des troupeaux mixtes sont infectés, et que tous les troupeaux non mixtes ne contiennent aucun sujet séropositif. L'analyse statistique a montré une indépendance entre les variables $p=0.1$ ($p>0.05$), et a réfuté notre hypothèse que la sensibilité au MVV peut être liée à la présence de caprin au sein de l'élevage.

Table 1: Variation du statut au MVV entre élevages mixtes et non mixtes

		Absence de MVV		Présence de MVV	
		Nombre	%	Nombre	%
Présence de caprins	Oui	3	50	3	50
	Non	3	100	0	0

IV. Discussion

La présente étude rapporte la présence du *maedi-visna* au niveau de quelques élevages ovins de l'Ouest de l'Algérie, avec une prévalence individuelle et inter troupeau de 6% et 33% respectivement, et son association significative avec l'âge et le commerce des animaux, ce dernier a été à l'origine de l'apparition des premiers cas de MVV en 1952 en Islande (Sigurdsson *et al.*, 1952).

Néanmoins, ces deux valeurs sont très loin d'être représentatives du statut sérologique réel du cheptel ovin de de l'ouest de l'Algérie en termes de *maedi-visna*, en raison de plusieurs facteurs évoqués dans la partie « Limites de l'étude ».

- Limites de l'étude

Malgré les résultats obtenus, quelques limites ont été identifiées au cours de cette étude qui laissent entrevoir les différentes améliorations à apporter.

Nous n'avons pu incorporer dans l'étude que 184 sujets repartis seulement sur 9 élevages sur un spectre géographique très étroit de l'Ouest de l'Algérie, ce qui pourrait être à l'origine de résultats biaisés et d'une certaine imprécision dans les estimations de la prévalence. En effet, nos résultats auraient pu être plus exhaustifs et plus précis si on avait élargi l'étude sur un nombre de cheptel plus élevé et plus diversifié, afin de pouvoir analyser convenablement l'influence des facteurs de risque présentés, à savoir, l'influence de la taille du troupeau et de mettre l'accent sur d'autres, notamment, l'effet du type d'élevage (extensif, semi extensif et intensif). Par ailleurs, il nous été difficile d'inclure le facteur région dans l'étude en raison du faible nombre de prélèvements effectués dans la région de Sig et Gdyl.

Il est important de souligner que les anticorps retrouvés chez les onze sujets peuvent être dirigés contre le MVV ou le CAEV en raison de la présence d'un continuum génétique entre les deux virus (Leroux *et al.*, 2010) et la possibilité de contamination croisée entre ovins et caprins (Sánchez *et al.*, 2016). À cet égard, le terme « prévalence du *maedi-visna* » devrait donc être pris avec beaucoup plus de nuance lorsqu'on est conscient de cette notion. Il serait plus correct de parler d'une prévalence des lentivirus des petits ruminants chez les ovins que de préciser la maladie. Mieux encore, il aurait été plus satisfaisant d'étudier la séroprévalence chez les ovins et les caprins pour mieux représenter le taux des SRLVs dans la région.

Afin de mettre en évidence ces anticorps, nous avons utilisé le kit ELISA, le test recommandé par l'OIE pour le diagnostic des infections à SRLVs et plus exactement, le Kit ELISA indirect « IDScreen® Indirect ELISA » IDVet® (Montpellier, France), qui présente une sensibilité et une spécificité de 100% (Villagra-Blanco *et al.*, 2015). Néanmoins, la présence d'une variabilité antigénique entre les souches des SRLVs pourrait avoir comme conséquence une sous-estimation de la prévalence de l'infection dans la région, ce qui impose une cartographie précise des variants qui circulent dans une région géographique donnée, afin d'adapter le test de diagnostic en fonction de la souche circulante et de garantir l'efficacité de ce dernier (Pépin *et al.*, 2003; Rachid, 2012).

- Prévalence individuelle et inter-troupeau

Comme évoqué précédemment, nous avons enregistré une séroprévalence individuelle de 6% réparties sur 3 élevages. Ce faible taux pourrait être lié au test utilisé. À côté de cela, il existe une forte probabilité de tomber sur des sujets faussement négatifs qui sont en début d'infection, avant séroconversion qui peut prendre des années avant qu'elle n'apparaisse (Simard & Morley, 1991), ou chez des sujets infectés incapables de développer une réponse humorale (Pépin *et al.*, 1998) ainsi, chez des sujets présentant une fluctuation des titres d'anticorps (Pépin *et al.*, 1998; de Andrés *et al.*, 2005).

Nos résultats sont presque similaires à d'autres rapportés dans certains pays à travers le monde et diffèrent par rapport à d'autres études qui rapportent des taux de prévalence plus élevée que les nôtres. Cette variabilité de prévalence entre les différentes études pourrait s'expliquer par la différence de susceptibilité des animaux dans les régions étudiées (Norouzi *et al.*, 2015) par la différence du type d'élevage testé (Leginagoikoa *et al.*, 2006) et par la pratique de gestion des troupeau (Lago *et al.*, 2012).

Au Costa Rica, l'étude menée par Villagra-Blanco *et al.*, (2015) rapporte des résultats proche aux nôtres, les chercheurs ont utilisé le même kit employé dans notre étude, ELISA indirect « IDScreen® Indirect ELISA » IDVet® (Montpellier, France), sept (7) sujets sur un total de 359 prélevés à partir de 15 élevages ont été diagnostiqués comme séropositif, ce qui donne, une prévalence individuelle de 1.95% et une séroprévalence inter troupeau de 40%.

En Angleterre, Ritchie et ses collaborateurs (2010) ont rapporté des taux de prévalence plus inférieur à ce que nous avons noté, une prévalence individuelle de 0.73% et une

prévalence inter-troupeau de 2.8% par la technique IDG grâce à une étude effectuée sur 11 757 échantillons.

Au Canada, des auteurs d'une étude réalisée au Canada ont rapporté une prévalence de 2,47 % et une prévalence inter troupeau de 25,10 %, parmi 2207 échantillons prélevés chez des moutons de 77 troupeaux ovins sélectionnés, ces résultats ont été obtenus en utilisant le kit ELISA (VMRD, Pullman, Washington, USA). Une étude plus récente menée par Heinrichs *et al.*, (2017) dans l'Ouest du Canada (Saskatchewan) a rapporté une séroprévalence inter-troupeau de 35% et une séroprévalence individuelle de 4.6%.

Au Japon, une prévalence de 1.12% a été rapportée par les techniques ELISA et AGID sur 267 échantillons testés (Giangaspero *et al.*, 2011).

En Algérie, deux études sero-épidémiologiques ont été effectuées, à K'sar el boukhari (Asma AIZA, 2016) en utilisant le kit ELISA commercial, le CHEKIT CAEV/VMV Screening de laboratoire IDEXX et dans la région de Kabylie (Hamouche, 2016) (test ELISA, IDVET). Les auteurs ont rapporté une prévalence de 13,4% et 1% respectivement, ces résultats se rapprochent des résultats obtenus dans notre étude. Le faible taux de prévalence qui ressort de ces deux études pourrait s'expliquer par les différents facteurs évoqués précédemment.

Si on compare nos résultats avec ceux décrits par Valente *et al.*, (2004) en Italie, on constate que leurs résultats sont largement supérieurs aux nôtres, l'analyse sérologique a concerné 1703 sérum collectés à partir de 131 troupeau par le test ELISA, il ressort de cette étude une séroprévalence individuelle et inter-troupeau de 57% et 92% respectivement. Il en est de même pour l'étude menée par Luján *et al.*, (1993) en Espagne, qui a rapporté une prévalence inter troupeau de 97% et une séroprévalence individuelle de 40.7%.

Par ailleurs, comme évoqué dans la partie «répartition géographique et séroprévalence», il est difficile de comparer la prévalence estimée des lentivirus chez les ovins, à partir de différentes études (Fournier *et al.*, 2006), cela en raison de l'existence de paramètres influençant l'exactitude de la prévalence de la maladie, à savoir, le test de diagnostic utilisé, les méthodes d'échantillonnage et de prélèvements, en plus de ceux cités précédemment qui sont liés à l'animal (séroconversion, fluctuation ou absence de production d'anticorps).

- Influence des facteurs de risques étudiés sur la séropositivité

La séroprévalence du MVV augmentait avec l'âge de façon statistiquement significative. Nous avons évalué l'influence de l'âge sur la séropositivité des animaux, et nous avons trouvé une prévalence de 2%, 5% et 10 % chez les sujets de moins de deux ans, entre deux ans et quatre ans et chez les animaux de plus de quatre ans respectivement, le test de Khi-2 a confirmé cette hypothèse et a montré que les deux variables âge-statut sont dépendantes.

Deux hypothèses ressortent de la littérature pour expliquer cette augmentation de la prévalence avec l'âge. (1) cela pourrait être liée à la longue période d'exposition des animaux âgés avec le virus (2) et par rapport au retard de séroconversion après l'infection (Simard & Morley, 1991). Le même constat a été fait par d'autres études (Molitor *et al.*, 1979; Snowder *et al.*, 1990; Simard & Morley, 1991; Keen *et al.*, 1997; Arsenault *et al.*, 2003a; LIPECKA *et al.*, 2006; Seyoum *et al.*, 2011; Lago *et al.*, 2012; Muz *et al.*, 2013; Norouzi *et al.*, 2015).

Par ailleurs, les résultats de notre étude montrent une prévalence similaire entre mâles et femelles, ces résultats sont corroborés par l'étude menée par Simard & Morley en 1991, qui avaient rapporté que le sexe n'influence pas sur la prévalence, malgré le lien statistique significatif entre les deux variables qu'ils ont obtenue, cela a été expliqué par les différences des pratiques d'élevages entre les deux sexes (Arsenault *et al.*, 2003a).

Concernant le facteur « taille du troupeau », il a été difficile d'étudier l'influence de ce dernier sur la séroprévalence en raison du nombre faible des troupeaux concernés par l'étude, l'analyse a concerné 9 élevages dont 8 élevages renferment moins de 30 sujets, et un seul élevage contenant plus de 30 sujets (200 têtes). Néanmoins, nous avons constaté que la prévalence la plus élevée a été enregistrée dans l'élevage (9) renfermant plus de 30 têtes, l'analyse statistique n'a toutefois montré aucun lien significatif entre les deux variables ; taille du troupeau-statut. La prévalence élevée au niveau du troupeau de plus de 30, s'explique probablement par le fait que les troupeaux de plus grande taille sont moins bien entretenus en terme de conditions de logement, nutrition et de stratégies de réforme et d'abattage que les troupeaux avec un faible effectif (Pérez *et al.*, 2010). De plus, le risque de transmission horizontale du virus par les sécrétions respiratoires augmente lorsque la densité des animaux est élevée (Alba *et al.*, 2008). Nos résultats sont corroborés par d'autres études (Simard & Morley, 1991; Arsenault *et al.*, 2003a; Pérez *et al.*, 2010; Ritchie *et al.*, 2010; Shuaib *et al.*,

2010; Lago *et al.*, 2012; Norouzi *et al.*, 2015; Junkuszew *et al.*, 2016) qui ont rapporté que le pourcentage d'infection à l'intérieur d'un élevage tend à augmenter avec la taille du troupeau.

Parmi les autres facteurs influençant sur la prévalence du MVV « le commerce des animaux », il ressort de notre étude qu'il existe une association significative entre le commerce des animaux et la séropositivité en MVV, nous avons constaté que 100 % des élevages à activités commerciale sont atteints et que 81% des sujets séropositifs appartiennent à ce type d'élevage. En effet, ce facteur constitue un risque majeur dans la propagation du MVV entre les élevages (Peterhans *et al.*, 2004; Lago *et al.*, 2012; Junkuszew *et al.*, 2016), nos résultats corroborent avec l'étude menée par Shah et ses collaborateurs (2004), qui ont rapporté grâce à l'analyse phylogénétique des souches virales circulantes en Suisse, que la souche B1 ne diffère pas des souches françaises, brésiliennes ou américaines, suggérant une propagation du virus par le biais du commerce. De plus, la preuve en faveur de ce facteur, est l'apparition de la maladie en Islande après introduction de béliers Karakul importés d'Allemagne, en 1932, afin d'augmenter la diversité génétique chez les moutons islandais (PALSSON, 1978).

Enfin, l'analyse statistique de l'influence de la présence de caprin sur la séropositivité des animaux a réfuté notre hypothèse qui précise que la sensibilité au MVV est plus élevée dans les élevages mixtes. Les résultats de l'étude montrent que tous les sujets infectés appartiennent à des élevages mixtes et que tous les élevages non mixtes ne contiennent aucun sujet infecté. En partant du principe que certains sous-types de SRLV peuvent infecter les ovins et les caprins à la fois (Pisoni *et al.*, 2005; Gjerset *et al.*, 2009) et de la possibilité de contamination croisée entre les deux espèces (Sánchez *et al.*, 2016), on peut expliquer ce constat par le rôle joué par les caprins comme source de transmission de MVV. Nos résultats sont corroborés avec l'étude menée par Alba *et al.*, (2008) et contredits par ceux obtenus dans les deux élevages mixtes non infectés.

À noter que, dans le troupeau ayant une prévalence de 18%, l'éleveur nous a signalé la présence de signes respiratoires, mammaires, nerveux, fatigues et perte de poids, néanmoins, nous n'avons rencontré aucun cas ayant un de ces signes cliniques, et rien ne peut affirmer qu'il s'agit des cas de *maedi-visna* en raison de l'absence de signes évocateurs (PALSSON, 1978; Reina *et al.*, 2009).

Conclusion et perspectives

La présente étude est une étude transversale qui est à notre connaissance la première à décrire la présence des du *maedi-visna* dans quelques élevages ovins de la région de l'Ouest de l'Algérie. Nos résultats rapportent une prévalence individuelle relativement faible de 6% et confirme la relation entre la séroprévalence au MVV et l'âge des sujets atteints et le commerce des animaux. En effet, le MVV apparait dans un élevage suite à l'introduction de nouveaux sujets dont le statut est inconnu. Cette situation nuit non seulement au commerce national et international des animaux mais favorise l'apparition de nouveaux variant qui peuvent être potentiellement pathogènes.

En revanche, nous n'avons pas pu confirmer la présence d'une relation statistiquement significative entre la séroprévalence au MVV et d'autres facteurs notamment la taille du troupeau et la présence de caprins au sein de l'élevage. Deux paramètres qui selon la littérature, constituent des facteurs de risques non négligeables dans l'augmentation de la sensibilité aux MVV. Cependant, il faut rappeler que la prévalence au MVV dans la région de l'ouest de l'Algérie a été évaluée à partir d'un faible effectif de troupeau, réduisant la précision de nos résultats.

A cet égard, les travaux initiés au cours de cette enquête doivent être poursuivis et améliorés pour une étude beaucoup plus approfondie, qui pourra faire l'objet d'une thèse de doctorat, afin de mieux caractériser le statut sanitaire de notre cheptel en terme de *maedi-visna* et de SRLVs et d'appréhender l'impact économique de la maladie et l'influence d'autres facteurs de risque sur l'apparition de l'infection. Plusieurs perspectives de recherche peuvent être proposées à cet effet :

- ✓ Augmenter l'effectif d'ovin étudié, sur un nombre de troupeau plus élevé et plus diversifié et sur un spectre géographique plus étendu.
- ✓ Faire appel à des techniques de diagnostic plus poussées (biologie moléculaire) afin de caractériser la souche de MVV circulante dans la région de l'Ouest et dans le territoire national.

Références bibliographiques

1. Achour, H. A., Azizen, S., Ghemmam, Y. & Mazari, B. (1994). Arthrite-encéphalite caprine en Algérie. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 47(2), pp 159–161.
2. Agnarsdóttir, G., Thorsteinsdóttir, H., Oskarsson, T., Matthíasdóttir, S., Haflidadóttir, B. S., Andrésón, O. S. & Andrésdóttir, V. (2000). The long terminal repeat is a determinant of cell tropism of maedi-visna virus. *The Journal of General Virology*, 81(Pt 8), pp 1901–1905.
3. Alba, A., Allepuz, A., Serrano, E. & Casal, J. (2008). Seroprevalence and spatial distribution of maedi-visna virus and pestiviruses in Catalonia (Spain). *Small Ruminant Research*, 78(1–3), pp 80–86.
4. Albayrak, H., Yazici, Z., Okur-Gumusova, S. & Ozan, E. (2012). Maedi-visna virus infection in Karayaka and Amasya Herik breed sheep from provinces in northern Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 44(5), pp 939–941.
5. Al-Jabri, A. A. (2007). Mechanisms of Host Resistance Against HIV Infection and Progression to AIDS. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 7(2), pp 82–96.
6. Álvarez, V., Arranz, J., Daltabuit-Test, M., Leginagoikoa, I., Juste, R. A., Amorena, B., de Andrés, D., Luján, L., Badiola, J. J. & Berriatua, E. (2005). Relative contribution of colostrum from Maedi-Visna virus (MVV) infected ewes to MVV-seroprevalence in lambs. *Research in Veterinary Science*, 78(3), pp 237–243.
7. Alvarez, V., Daltabuit-Test, M., Arranz, J., Leginagoikoa, I., Juste, R. A., Amorena, B., de Andrés, D., Luján, L., Badiola, J. J. & Berriatua, E. (2006). PCR detection of colostrum-associated Maedi-Visna virus (MVV) infection and relationship with ELISA-antibody status in lambs. *Research in Veterinary Science*, 80(2), pp 226–234.
8. de Andrés, D., Klein, D., Watt, N. J., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Blacklaws, B. A. & Harkiss, G. D. (2005). Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, 107(1–2), pp 49–62.
9. de Andrés, X., Reina, R., Ciriza, J., Crespo, H., Glaria, I., Ramírez, H., Grilló, M. J., Pérez, M. M., Andrésdóttir, V., Rosati, S., Suzan-Monti, M., Luján, L., Blacklaws, B. A., Harkiss, G. D., de Andrés, D. & Amorena, B. (2009). Use of B7 costimulatory molecules as adjuvants in a prime-boost vaccination against Visna/Maedi ovine lentivirus. *Vaccine*, 27(34), pp 4591–4600.
10. Angelopoulou, K., Brellou, G. D. & Vlemmas, I. (2006). Detection of maedi-visna virus in the kidneys of naturally infected sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 134(4), pp 329–335.
11. Arnaud, F., Black, S. G., Murphy, L., Griffiths, D. J., Neil, S. J., Spencer, T. E. & Palmarini, M. (2010). Interplay between ovine bone marrow stromal cell antigen 2/tetherin and endogenous retroviruses. *Journal of Virology*, 84(9), pp 4415–4425.
12. ARSENAULT, J. & BELANGER, D. (2003). Étiopathogénie, épidémiologie et impacts du maedi-visna au Québec et ailleurs dans le monde. *Médecin vétérinaire du Québec*, 33(1–2), p 35–38 [4 page(s) (article)].
13. Arsenault, J., Dubreuil, P., Girard, C., Simard, C. & Bélanger, D. (2003a). Maedi-visna impact on productivity in Quebec sheep flocks (Canada). *Preventive Veterinary Medicine*, 59(3), pp 125–137.
14. Arsenault, J., Girard, C., Dubreuil, P., Daignault, D., Galarneau, J. R., Boisclair, J., Simard, C. & Bélanger, D. (2003b). Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, 59(1–2), pp 67–81.
15. Asadpour, R., Paktinat, S., Ghassemi, F. & Jafari, R. (2014). Study on Correlation of Maedi-Visna Virus (MVV) with Ovine Subclinical Mastitis in Iran. *Indian Journal of Microbiology*, 54(2), pp 218–222.

16. Asma AIZA (2016). *ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LE MAEDI VISNA CHEZ LES OVINS DANS LA REGION DE KSAR EL BOUKHARI*. Diss. UNIVERSITE DE BLIDA 1 Institut des Sciences Vétérinaires.
17. Audoly, G., Sauze, N., Harkiss, G., Vitu, C., Russo, P., Querat, G., Suzan, M. & Vigne, R. (1992). Identification and subcellular localization of the Q gene product of visna virus. *Virology*, 189(2), pp 734–739.
18. Ayelet, G., Roger, F., Tibbo, M. & Tembely, S. (2001). Survey of maedi-visna (MV) in ethiopian highland sheep. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 161(2), pp 208–210.
19. Barquero, N., Gomez-Lucia, E., Arjona, A., Tournal, C., Las Heras, A., Fernández-Garayzábal, J. F., Ruiz-Santa Quiteria, J. A. & Doménech, A. (2013). Investigation of risk factors associated with infections caused by small ruminant lentiviruses. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* [online], 57(4). Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/bvip.2013.57.issue-4/bvip-2013-0082/bvip-2013-0082.xml>. [Accessed 2017-04-21].
20. Benavides, J., García-Pariente, C., Carmen Ferreras, M., Fuertes, M., Francisco García-Marín, J. & Pérez, V. (2007). Diagnosis of clinical cases of the nervous form of Maedi-Visna in 4- and 6-month-old lambs. *The Veterinary Journal*, 174(3), pp 655–658.
21. Berriatua, E., Alvarez, V., Extramiana, B., González, L., Daltabuit, M. & Juste, R. (2003). Transmission and control implications of seroconversion to Maedi-Visna virus in Basque dairy-sheep flocks. *Preventive Veterinary Medicine*, 60(4), pp 265–279.
22. Bird, P., Reyburn, H. T., Blacklaws, B. A., Allen, D., Nettleton, P., Yirrell, D. L., Watt, N., Sargan, D. & McConnell, I. (1995). The restricted IgG1 antibody response to maedi visna virus is seen following infection but not following immunization with recombinant gag protein. *Clinical and Experimental Immunology*, 102(2), pp 274–280.
23. Blacklaws, B. ., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Watt, N. ., de Andres, D., Klein, D. & Harkiss, G. . (2004). Transmission of small ruminant lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, 101(3), pp 199–208.
24. Blacklaws, B. A. (2012). Small ruminant lentiviruses: immunopathogenesis of visna-maedi and caprine arthritis and encephalitis virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 35(3), pp 259–269.
25. Blacklaws, B. & Harkiss, G. D. (2010). Small ruminant lentiviruses and human immunodeficiency virus: cousins that take a long view. *Current HIV research*, 8(1), pp 26–52.
26. Bolea, R., Monleón, E., Carrasco, L., Vargas, A., de Andrés, D., Amorena, B., Badiola, J. J. & Luján, L. (2006). Maedi-visna virus infection of ovine mammary epithelial cells. *Veterinary Research*, 37(1), pp 133–144.
27. Bosgiraud, C., Nicolas, J. A. & Simeon de Buochberg, M. (1987). La pathogenese du virus Visna-Maedi: modèle expérimental pour l'étude des Lentivirinae. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 17(3), pp 106–109.
28. Bosgiraud, C., Rucheton, M., Coste, J., Lemaire, J. M., Nicolas, J. A., Simeon de Buochberg, M. & Beaubatie, L. (1989). Détection d'anticorpet d'antigènes du virus de Visna-Maedi par immunotransfert. *Ann Rech Vét*, (20), pp 187–193.
29. Bouillant, A. M. (1986). Analogie entre les rétrovirus humains lymphotropes et les rétrovirus des grands animaux. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 27(5), pp 195–203.
30. Bouljihad, M. & Leipold, H. W. (1994). Ovine lentiviral infection (maedi/visna) in Morocco: a serologic and postmortem survey. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*, 41(4), pp 317–328.
31. Braun, M. J., Clements, J. E. & Gonda, M. A. (1987). The visna virus genome: evidence for a hypervariable site in the env gene and sequence homology among lentivirus envelope proteins. *Journal of Virology*, 61(12), pp 4046–4054.
32. Brellou, G. D., Angelopoulou, K., Poutahidis, T. & Vlemmas, I. (2007). Detection of maedi-visna virus in the liver and heart of naturally infected sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 136(1), pp 27–35.
33. Brinkhof, J. M. . (2009a). *Detection and control of lentiviral infections in sheep and goats*. Utrecht University. ISBN 978-90-393-5179-6.

34. Brinkhof, J. M. A. *Detection and control of lentiviral infections in sheep and goats*. [online] (2009b-11-24). Available from: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/36667>. [Accessed 2017-04-22].
35. Brinkhof, J. & van Maanen, C. (2007). Evaluation of five enzyme-linked immunosorbent assays and an agar gel immunodiffusion test for detection of antibodies to small ruminant lentiviruses. *Clin Vaccine Immunol*, 14(9), pp 1210–1214.
36. Brodie, S. J., Pearson, L. D., Zink, M. C., Bickle, H. M., Anderson, B. C., Marcom, K. A. & DeMartini, J. C. (1995). Ovine lentivirus expression and disease. Virus replication, but not entry, is restricted to macrophages of specific tissues. *The American Journal of Pathology*, 146(1), pp 250–263.
37. Broughton-Neiswanger, L. E., White, S. N., Knowles, D. P., Mousel, M. R., Lewis, G. S., Herndon, D. R. & Herrmann-Hoesing, L. M. (2010). Non-maternal transmission is the major mode of ovine lentivirus transmission in a ewe flock: a molecular epidemiology study. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 10(7), pp 998–1007.
38. Bruett, L. & Clements, J. E. (2001). Functional Murine Leukemia Virus Vectors Pseudotyped with the Visna Virus Envelope Show Expanded Visna Virus Cell Tropism. *Journal of Virology*, 75(23), pp 11464–11473.
39. Campbel, J. ., Menzies, P., Waltner-Toews, D., Walton, J. ., Buckrell, B. & Thorsen, J. (1992). An Epidemiological Study of Maedi-visna in Ontario Sheep Flocks.
40. Campbell, J. R., Menzies, P. I., Waltner-Toews, D., Walton, J. S., Buckrell, B. C. & Thorsen, J. (1994). The seroprevalence of maedi-visna in Ontario sheep flocks and its relationship to flock demographics and management practices. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 35(1), pp 39–44.
41. Capucchio, M. T., Sanna, E., Sanna, M. P., Farigu, S., Minelli, R. & Guarda, F. (2003). Maedi-visna virus detection in ovine third eyelids. *Journal of Comparative Pathology*, 129(1), pp 37–43.
42. Carey, N. & Dalziel, R. G. (1993). The biology of maedi-visna virus--an overview. *The British Veterinary Journal*, 149(5), pp 437–454.
43. Carrozza, M. L., Mazzei, M., Bandecchi, P., Arispici, M. & Tolari, F. (2003). In situ PCR-associated immunohistochemistry identifies cell types harbouring the Maedi-Visna virus genome in tissue sections of sheep infected naturally. *Journal of Virological Methods*, 107(2), pp 121–127.
44. Carrozza, M. L., Mazzei, M., Lacerenza, D., Del Chiaro, L., Giammarioli, M., Marini, C., Rutili, D., Rosati, S. & Tolari, F. (2009). Seroconversion against SU5 derived synthetic peptides in sheep experimentally infected with different SRLV genotypes. *Veterinary Microbiology*, 137(3–4), pp 369–374.
45. Carruth, L. M., Hardwick, J. M., Morse, B. A. & Clements, J. E. (1994). Visna virus Tat protein: a potent transcription factor with both activator and suppressor domains. *Journal of Virology*, 68(10), pp 6137–6146.
46. Carter, P. & Dalziel, R. G. (1997). Expression of the SU glycoprotein of maedi visna virus in baculovirus. *Archives of Virology*, 142(8), pp 1563–1575.
47. Celer, V., Celer, V., Němcová, H., Zanoni, R. G. & Peterhans, E. (1998). Serologic diagnosis of ovine lentiviruses by whole virus ELISA and AGID test. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary Medicine. Series B*, 45(3), pp 183–188.
48. Champoux, J. J. & Schultz, S. J. (2009). Ribonuclease H: properties, substrate specificity and roles in retroviral reverse transcription. *The FEBS journal*, 276(6), pp 1506–1516.
49. Chebloune, Y., Sheffer, D., Karr, B. M., Stephens, E. & Narayan, O. (1996). Restrictive type of replication of ovine/caprine lentiviruses in ovine fibroblast cell cultures. *Virology*, 222(1), pp 21–30.
50. Cheevers, W. P. & McGuire, T. C. (1988). The lentiviruses: maedi/visna, caprine arthritis-encephalitis, and equine infectious anemia. *Advances in Virus Research*, 34, pp 189–215.
51. Cheevers, W. P., Snekvik, K. R., Trujillo, J. D., Kumpula-McWhirter, N. M., Pretty On Top, K. J. & Knowles, D. P. (2003). Prime-boost vaccination with plasmid DNA encoding caprine-

- arthritis encephalitis lentivirus env and viral SU suppresses challenge virus and development of arthritis. *Virology*, 306(1), pp 116–125.
52. Christodoulopoulos, G. (2006). Maedi-Visna: Clinical review and short reference on the disease status in Mediterranean countries. *Small Ruminant Research*, 62(1–2), pp 47–53.
 53. Clapham, P. R. & McKnight, A. (2001). HIV-1 receptors and cell tropism. *British Medical Bulletin*, 58, pp 43–59.
 54. Clements, J. E. & Zink, M. C. (1996). Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(1), pp 100–117.
 55. Clements, J. E., Zink, M. C., Narayan, O. & Gabuzda, D. H. (1994). Lentivirus infection of macrophages. *Immunology Series*, 60, pp 589–600.
 56. Coffin, J. M., Hughes, S. H. & Varmus, H. E. (1997). The Interactions of Retroviruses and their Hosts. In: Coffin, J. M., Hughes, S. H., & Varmus, H. E. (Eds) *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN 978-0-87969-571-2.
 57. de la Concha-Bermejillo, A. (1997). Maedi-Visna and ovine progressive pneumonia. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 13(1), pp 13–33.
 58. Conway, B., Cameron, D. W., Plummer, F. A. & Ronald, A. R. (1991). Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus infection – Strategies for prevention. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*, 2(1), pp 30–36.
 59. Cortez-Romero, C., Fieni, F., Russo, P., Pepin, M., Roux, C. & Pellerin, J. L. (2011). Presence of Maedi Visna virus (MVV)-proviral DNA in the genital tissues of naturally infected ewes. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 46(1), pp e1-6.
 60. Craig, L. E., Nealen, M. L., Strandberg, J. D. & Zink, M. C. (1997). Differential Replication of Ovine Lentivirus in Endothelial Cells Cultured from Different Tissues. *Virology*, 238(2), pp 316–326.
 61. Crespo, H., Bertolotti, L., Juganaru, M., Glaria, I., de Andrés, D., Amorena, B., Rosati, S. & Reina, R. (2013). Small ruminant macrophage polarization may play a pivotal role on lentiviral infection. *Veterinary Research*, 44(1), p 83.
 62. Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., Brogden, K. A. & Schmerr, M. J. (1987). Failure of experimental vaccines to protect against infection with ovine progressive pneumonia (maedi-visna) virus. *Veterinary Microbiology*, 13(3), pp 201–204.
 63. Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., Sacks, J. M. & Weaver, A. L. (1992). Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus in sheep in the United States as assessed by analyses of voluntarily submitted samples. *American Journal of Veterinary Research*, 53(6), pp 976–979.
 64. Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., Schmerr, M. J. & Brogden, K. A. (1988). Ovine progressive pneumonia (maedi-visna) in sheep. *Veterinary Microbiology*, 17(3), pp 237–250.
 65. Davis, J. L. & Clements, J. E. (1989). Characterization of a cDNA clone encoding the visna virus transactivating protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(2), pp 414–418.
 66. De Boer, G. F., Terpstra, C., Houwers, D. J. & Hendriks, J. (1979). Studies in epidemiology of maedi/visna in sheep. *Research in Veterinary Science*, 26(2), pp 202–208.
 67. Demartini, J. C., Concha-Bermejillo, A. D. L., Carlson, J. O. & Bowen, R. A. (2000). Diseases Caused by Maedi-Visna and Other Ovine Lentiviruses. *Breeding for disease resistance in farm animals*, pp 301–324.
 68. Didugu, H., Sagi, S. B. R., Reddy, C. E. N., Kishore, K. N., Reddy, M. V. & Vishnu, P. G. (2016). First report of Maedi-Visna and Caprine Arthritis- Encephalitis viruses in Krishna district, Andhra Pradesh, India. *Journal of Animal Research*, 6(1), p 177.
 69. Dohoo, I. R., Heaney, D. P., Stevenson, R. G., Samagh, B. S. & Rhodes, C. S. (1987). The effects of maedi-visna virus infection on productivity in ewes. *Preventive Veterinary Medicine*, 4(5–6), pp 471–484.
 70. Elder, J. H., Lerner, D. L., Hasselkus-Light, C. S., Fontenot, D. J., Hunter, E., Luciw, P. A., Montelaro, R. C. & Phillips, T. R. (1992). Distinct subsets of retroviruses encode dUTPase. *Journal of Virology*, 66(3), pp 1791–1794.
 71. Esparza-Baquer, A., Larruskain, A., Mateo-Abad, M., Minguijón, E., Juste, R. A., Benavides, J., Pérez, V. & Jugo, B. M. (2015). SNPs in APOBEC3 cytosine deaminases and their

- association with Visna/Maedi disease progression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 163(3–4), pp 125–133.
72. Fahey, K. J. & Morris, B. (1978). Humoral immune responses in foetal sheep. *Immunology*, 35(4), pp 651–661.
 73. Feng, Y., Broder, C. C., Kennedy, P. E. & Berger, E. A. (1996). HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5263), pp 872–877.
 74. Fenner, F. (1976). The classification and nomenclature of viruses summary of results of meetings of the International Committee on Taxonomy of Viruses in Madrid, September 1975. *Virology*, 71(2), pp 371–378.
 75. Fevereiro, M., Barros, S. & Fagulha, T. (1999). Development of a monoclonal antibody blocking-ELISA for detection of antibodies against Maedi-Visna virus. *Journal of Virological Methods*, 81(1–2), pp 101–108.
 76. Fournier, D., Campbell, J. R. & Middleton, D. M. (2006). Prevalence of maedi-visna infection in culled ewes in Alberta. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 47(5), pp 460–466.
 77. Franzdóttir, S. R., Ólafsdóttir, K., Jónsson, S. R., Strobel, H., Andrésón, Ó. S. & Andrésdóttir, V. (2016). Two mutations in the vif gene of maedi-visna virus have different phenotypes, indicating more than one function of Vif. *Virology*, 488, pp 37–42.
 78. Gayo, E., Polledo, L., Balseiro, A., García Iglesias, M. J., Pérez, C. & García Marín, J. F. (2017). Detection of Maedi-Visna Antigen in Mammary Gland and Milk by Immunohistochemistry. *Journal of Comparative Pathology*, 156(1), p 97.
 79. Gdovin, S. L. & Clements, J. E. (1992). Molecular mechanisms of visna virus Tat: identification of the targets for transcriptional activation and evidence for a post-transcriptional effect. *Virology*, 188(2), pp 438–450.
 80. Gendelman, H. E., Narayan, O., Molineaux, S., Clements, J. E. & Ghotbi, Z. (1985). Slow, persistent replication of lentiviruses: role of tissue macrophages and macrophage precursors in bone marrow. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(20), pp 7086–7090.
 81. Gerstner, S., Adamovicz, J. J., Duncan, J. V., Laegreid, W. W., Marshall, K. L., Logan, J. R. & Schumaker, B. A. (2015). Prevalence of and risk factors associated with ovine progressive pneumonia in Wyoming sheep flocks. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(8), pp 932–937.
 82. Giangaspero, M., Osawa, T., Orusa, R., Frossard, J.-P., Naidu, B., Robetto, S., Tatami, S., Takagi, E., Moriya, H., Okura, N., Kato, K., Kimura, A. & Harasawa, R. (2011). Epidemiological survey for visna-maedi among sheep in northern prefectures of Japan. *Veterinaria Italiana*, 47(4), pp 437–451.
 83. Girard, M., Hirth, L., Lebourier, G. & Witz, J. (1989). *Virologie moléculaire*. Paris, France: Doin. ISBN 978-2-7040-0585-7.
 84. Gjerset, B., Rimstad, E., Teige, J., Soetaert, K. & Jonassen, C. M. (2009). Impact of natural sheep-goat transmission on detection and control of small ruminant lentivirus group C infections. *Veterinary Microbiology*, 135(3–4), pp 231–238.
 85. González, B., Reina, R., García, I., Andrés, S., Glaria, I., Alzueta, M., Mora, M. I., Jugo, B. M., Arrieta-Aguirre, I., de la Lastra, J. M. P., Rodríguez, D., Rodríguez, J. R., Esteban, M., Grilló, M. J., Blacklaws, B. A., Harkiss, G. D., Chebloune, Y., Luján, L., de Andrés, D. & Amorena, B. (2005). Mucosal immunization of sheep with a Maedi-Visna virus (MVV) env DNA vaccine protects against early MVV productive infection. *Vaccine*, 23(34), pp 4342–4352.
 86. Gorrell, M. D., Brandon, M. R., Sheffer, D., Adams, R. J. & Narayan, O. (1992). Ovine lentivirus is macrophagetropic and does not replicate productively in T lymphocytes. *Journal of Virology*, 66(5), pp 2679–2688.
 87. Gourdou, I., Mazarin, V., Quérat, G., Sauze, N. & Vigne, R. (1989). The open reading frame S of visna virus genome is a trans-activating gene. *Virology*, 171(1), pp 170–178.

88. Grego, E., Bertolotti, L., Carrozza, M. L., Profiti, M., Mazzei, M., Tolari, F. & Rosati, S. (2005). Genetic and antigenic characterization of the matrix protein of two genetically distinct ovine lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, 106(3–4), pp 179–185.
89. Guiguen, F., Lerondelle, C. & Ouzrout, R. (1992). L'expression des lentivirus au moment de l'agnelage modifie la formule leucocytaire du lait de brebis multipares. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 23(2), pp 189–197.
90. Guo, F. & Liang, C. (2012). Transmembrane interactions of HIV-1 Vpu and tetherin. *Current HIV research*, 10(4), pp 292–297.
91. Haase, A. T., Stowring, L., Narayan, P., Griffin, D. & Price, D. (1977). Slow persistent infection caused by visna virus: role of host restriction. *Science*, 195(4274), pp 175–177.
92. Hamouche, A. (2016). *Le Maedi-Visna dans les wilayas de Béjaïa et de Tizi-Ouzou, qu'en est-il ?* Diss. Alger: Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.
93. Hananeh, W. & Barhoom, S. (2009). Outbreak of maedi-visna in sheep and goats in Palestine. *World Applied Sciences Journal*, 7(1), pp 19–23.
94. Harmache, A., Vitu, C., Guiguen, F., Russo, P., Bertoni, G., Pepin, M., Vigne, R. & Suzan, M. (1998). Priming with tat-deleted caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) proviral DNA or live virus protects goats from challenge with pathogenic CAEV. *Journal of Virology*, 72(8), pp 6796–6804.
95. Harmache, A., Vitu, C., Russo, P., Bouyac, M., Hieblot, C., Peveri, P., Vigne, R. & Suzan, M. (1995). The caprine arthritis encephalitis virus tat gene is dispensable for efficient viral replication in vitro and in vivo. *Journal of Virology*, 69(9), pp 5445–5454.
96. Harris, R. S. & Dudley, J. P. (2015). APOBECs and Virus Restriction. *Virology*, 0, pp 131–145.
97. Hayman, M., Arbuthnott, G., Harkiss, G., Brace, H., Filippi, P., Philippon, V., Thomson, D., Vigne, R. & Wright, A. (1993). Neurotoxicity of peptide analogues of the transactivating protein tat from Maedi-Visna virus and human immunodeficiency virus. *Neuroscience*, 53(1), pp 1–6.
98. Heaton, M. P., Clawson, M. L., Chitko-Mckown, C. G., Leymaster, K. A., Smith, T. P. L., Harhay, G. P., White, S. N., Herrmann-Hoesing, L. M., Mousel, M. R., Lewis, G. S., Kalbfleisch, T. S., Keen, J. E. & Laegreid, W. W. (2012). Reduced Lentivirus Susceptibility in Sheep with TMEM154 Mutations. (Haley, C. S., Ed) *PLoS Genetics*, 8(1), p e1002467.
99. Heinrichs, R., Wilkins, W., Schroeder, G. & Campbell, J. (2017). Prevalence of Maedi-visna in Saskatchewan sheep. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 58(2), pp 183–186.
100. Henriques, A. M., Fevereiro, M., Prazeres, D. M. F. & Monteiro, G. A. (2007). Development of a candidate DNA vaccine against Maedi-Visna virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 119(3–4), pp 222–232.
101. Herrmann-Hoesing, L. M., Noh, S. M., White, S. N., Snekvik, K. R., Truscott, T. & Knowles, D. P. (2009). Peripheral Ovine Progressive Pneumonia Provirus Levels Correlate with and Predict Histological Tissue Lesion Severity in Naturally Infected Sheep. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, 16(4), pp 551–557.
102. Houwers, D. J., Gielkens, A. L. J. & Schaake, J. (1982). An indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to maedi-visna virus. *Veterinary Microbiology*, 7(3), pp 209–219.
103. Houwers, D. J., König, C. D., de Boer, G. F. & Schaake, J. (1983). Maedi-visna control in sheep. I. Artificial rearing of colostrum-deprived lambs. *Veterinary Microbiology*, 8(2), pp 179–185.
104. Houwers, D. J. & van der Molen, E. J. (1987). A five-year serological study of natural transmission of maedi-visna virus in a flock of sheep, completed with post mortem investigation. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary Medicine. Series B*, 34(6), pp 421–431.
105. Houwers, D. J. & Nauta, I. M. (1989). Immunoblot analysis of the antibody response to ovine lentivirus infections. *Veterinary Microbiology*, 19(2), pp 127–139.

106. Hüttner, K., Seelmann, M. & Feldhusen, F. (2010). Prevalence and risk factors for Maedi-Visna in sheep farms in Mecklenburg-Western-Pomerania. *Berliner Und Munchener Tierärztliche Wochenschrift*, 123(11–12), pp 463–467.
107. Hötzel, I. & Cheevers, W. P. (2000). Sequence similarity between the envelope surface unit (SU) glycoproteins of primate and small ruminant lentiviruses. *Virus Research*, 69(1), pp 47–54.
108. Hötzel, I. & Cheevers, W. P. (2001). Host range of small-ruminant lentivirus cytopathic variants determined with a selectable caprine arthritis-encephalitis virus pseudotype system. *Journal of Virology*, 75(16), pp 7384–7391.
109. Jarczak, J., Kaba, J., Reczyńska, D. & Bagnicka, E. (2016). Impaired Expression of Cytokines as a Result of Viral Infections with an Emphasis on Small Ruminant Lentivirus Infection in Goats. *Viruses* [online], 8(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4974521/>. [Accessed 2017-06-03].
110. Jáuregui, P., Crespo, H., Glaria, I., Luján, L., Contreras, A., Rosati, S., de Andrés, D., Amorena, B., Towers, G. J. & Reina, R. (2012). Ovine TRIM5 α Can Restrict Visna/Maedi Virus. *Journal of Virology*, 86(17), pp 9504–9509.
111. Jónsson, S. R. & Andréddóttir, V. (2013). Host Restriction of Lentiviruses and Viral Countermeasures: APOBEC3 and Vif. *Viruses*, 5(8), pp 1934–1947.
112. joradp (2006). *JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE*. (16).
113. Junkuszew, A., Dudko, P., Bojar, W., Olech, M., Osiński, Z., Gruszecki, T. M., Kania, M. G., Kuźmak, J. & Czerski, G. (2016). Risk factors associated with small ruminant lentivirus infection in eastern Poland sheep flocks. *Preventive Veterinary Medicine*, 127, pp 44–49.
114. Juste, R. A., Ott, T. L., Kwang, J., Bazer, F. W. & de la Concha-Bermejillo, A. (2000). Effects of recombinant ovine interferon- τ on ovine lentivirus replication and progression of disease. *Journal of General Virology*, 81(2), pp 525–532.
115. Keen, J. E., Hungerford, L. L., Littledike, E. T., Wittum, T. E. & Kwang, J. (1997). Effect of ewe ovine lentivirus infection on ewe and lamb productivity. *Preventive Veterinary Medicine*, 30(2), pp 155–169.
116. Khan, E., Mack, J. P., Katz, R. A., Kulkosky, J. & Skalka, A. M. (1991). Retroviral integrase domains: DNA binding and the recognition of LTR sequences. *Nucleic Acids Research*, 19(4), pp 851–860.
117. King, A. M. Q. (2012). *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. (International Committee on Taxonomy of Viruses, Ed) London ; Waltham, MA: Academic Press. ISBN 978-0-12-384684-6.
118. Knowles, D. P. (1997). Laboratory diagnostic tests for retrovirus infections of small ruminants. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 13(1), pp 1–11.
119. Kristbjörnsdóttir, H. B., Andréddóttir, V., Svansson, V., Torsteinsdóttir, S., Matthíasdóttir, S. & Andrésson, O. S. (2004). The vif gene of maedi-visna virus is essential for infectivity in vivo and in vitro. *Virology*, 318(1), pp 350–359.
120. Kwang, J., Kim, H. S., Rosati, S. & Lehmkuhl, H. D. (1995). Characterization of ovine lentivirus envelope glycoprotein expressed in Escherichia coli cell and baculovirus systems. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 45(1), pp 185–193.
121. Kwang, J. & Torres, J. V. (1994). Oligopeptide-based enzyme immunoassay for ovine lentivirus antibody detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(7), pp 1813–1815.
122. Lago, N., López, C., Panadero, R., Cienfuegos, S., Pato, J., Prieto, A., Díaz, P., Mourazos, N. & Fernández, G. (2012). Seroprevalence and risk factors associated with Visna/Maedi virus in semi-intensive lamb-producing flocks in northwestern Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 103(2–3), pp 163–169.
123. Lamara, A., Fieni, F., Mselli-Lakhal, L., Chatagnon, G., Bruyas, J. F., Tainturier, D., Battut, I., Fornazero, C. & Chebloune, Y. (2002). Early embryonic cells from in vivo-produced goat embryos transmit the caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Theriogenology*, 58(6), pp 1153–1163.

124. Lamontagne, L., Roy, R., Girard, A. & Samagh, B. S. (1983). Seroepidemiological survey of maedi-visna virus infection in sheep and goat flocks in Quebec. *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*, 47(3), pp 309–315.
125. Larrubia, J.-R., Lokhande, M.-U., Moreno-Cubero, E., García-Garzón, S., Miquel, J., Parra-Cid, T., González-Praetorius, A., Perna, C., Lázaro, A. & Sanz-de-Villalobos, E. (2013). HCV-specific CD8+ cell detection at week 12 of chronic hepatitis C treatment with PEG-interferon- α 2b/ribavirin correlates with infection resolution. *Cellular Immunology*, 286(1–2), pp 31–38.
126. Larruskain, A. & Jugo, B. M. (2013). Retroviral infections in sheep and goats: small ruminant lentiviruses and host interaction. *Viruses*, 5(8), pp 2043–2061.
127. Larue, R. S., Lengyel, J., Jónsson, S. R., Andrésdóttir, V. & Harris, R. S. (2010). Lentiviral Vif degrades the APOBEC3Z3/APOBEC3H protein of its mammalian host and is capable of cross-species activity. *Journal of Virology*, 84(16), pp 8193–8201.
128. Leginagoikoa, I., Juste, R. A., Barandika, J., Amorena, B., De Andrés, D., Luján, L., Badiola, J. & Berriatua, E. (2006). Extensive rearing hinders Maedi-Visna Virus (MVV) infection in sheep. *Veterinary Research*, 37(6), pp 767–778.
129. Leginagoikoa, I., Minguijón, E., Juste, R. A., Barandika, J., Amorena, B., de Andrés, D., Badiola, J. J., Luján, L. & Berriatua, E. (2010). Effects of housing on the incidence of visna/maedi virus infection in sheep flocks. *Research in Veterinary Science*, 88(3), pp 415–421.
130. Legrottaglie, R., Martini, M., Barsotti, G. & Agrimi, P. (1999). The effects of ovine lentivirus infection on some productive aspects in a Sardinian sheep flock from Italy. *Veterinary Research Communications*, 23(2), pp 123–131.
131. Lerondelle, C., Godet, M. & Mornex, J. F. (1999). Infection of primary cultures of mammary epithelial cells by small ruminant lentiviruses. *Veterinary Research*, 30(5), pp 467–474.
132. Leroux, C., Cruz, J. C. M. & Mornex, J.-F. (2010). SRLVs: a genetic continuum of lentiviral species in sheep and goats with cumulative evidence of cross species transmission. *Current HIV research*, 8(1), pp 94–100.
133. Leroux, C., Lerondelle, C., Chastang, J. & Mornex, J. F. (1997). RT-PCR detection of lentiviruses in milk or mammary secretions of sheep or goats from infected flocks. *Veterinary Research*, 28(2), pp 115–121.
134. Lesnik, E. A., Sampath, R. & Ecker, D. J. (2002). Rev response elements (RRE) in lentiviruses: an RNAMotif algorithm-based strategy for RRE prediction. *Medicinal Research Reviews*, 22(6), pp 617–636.
135. L’Homme, Y., Leboeuf, A., Arsenault, J. & Fras, M. (2015). Identification and characterization of an emerging small ruminant lentivirus circulating recombinant form (CRF). *Virology*, 475, pp 159–171.
136. LIPECKA, C., KUŹMAK, J., JUNKUSZEW, A., KOZACZYŃSKA, B. & GRUSZECKI, T. M. (2006). The relations between breed and age associated susceptibility/resistance of sheep infection with meadi-visna virus (MVV). *Arch. Tierz., Dummerstorf.*
137. List, J. & Haase, A. T. (1997). Integration of Visna Virus DNA Occurs and May Be Necessary for Productive Infection. *Virology*, 237(2), pp 189–197.
138. López, ez G. A., Rodríguez, ez H. A. M. & Pérez, ez J. T. (2012). Detection of antibodies against small ruminant lentiviruses in ovine and caprine fetuses. *Veterinaria México*, 43(1), pp 9–15.
139. Luján, L., Badiola, J. J., García Marín, J. F., Moreno, B., Vargas, M. A., Fernández de Luco, D. & Pérez, V. (1993). Seroprevalence of maedi-visna infection in sheep in the north-east of Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 15(2), pp 181–190.
140. Lyall, J. W., Solanky, N. & Tiley, L. S. (2000). Restricted species tropism of maedi-visna virus strain EV-1 is not due to limited receptor distribution. *The Journal of General Virology*, 81(Pt 12), pp 2919–2927.

141. Macintyre, E. H., Wintersgill, C. J. & Vatter, A. E. (1973). Visna Virus Infection of Sheep and Human Cells In Vitro - an Ultrastructural Study. *Journal of Cell Science*, 13(1), pp 173–191.
142. Madewell, B. R., Gill, D. B. & Evermann, J. F. (1990). Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus and other selected pathogens in California cull sheep. *Preventive Veterinary Medicine*, 10(1–2), pp 31–39.
143. Mammano, F. & Clavel, F. (2013). Interactions VIH-cellules : partenaires et adversaires. *Virologie*, 17(3), pp 145–156.
144. Marin, M., Etienne-Julan, M., Piechaczyk, M. & Noël, D. (1994). L'intégration des rétrovirus : faits et croyances. *médecine/sciences*, 10(3), p 318.
145. Mazarin, V., Gourdou, I., Querat, G., Sauze, N., Audoly, G., Vitu, C., Russo, P., Rousselot, C., Filippi, P. & Vigne, R. (1990). Subcellular localization of rev-gene product in visna virus-infected cells. *Virology*, 178(1), pp 305–310.
146. McGuire, T. C., Adams, D. S., Johnson, G. C., Klevjer-Anderson, P., Barbee, D. D. & Gorham, J. R. (1986). Acute arthritis in caprine arthritis-encephalitis virus challenge exposure of vaccinated or persistently infected goats. *American Journal of Veterinary Research*, 47(3), pp 537–540.
147. McNeilly, T. N., Baker, A., Brown, J. K., Collie, D., Maclachlan, G., Rhind, S. M. & Harkiss, G. D. (2008). Role of alveolar macrophages in respiratory transmission of visna/maedi virus. *Journal of Virology*, 82(3), pp 1526–1536.
148. Mehta, P. D. & Thormar, H. (1974). Neutralizing Activity in Isolated Serum Antibody Fractions from Visna-Infected Sheep. *Infection and Immunity*, 10(3), pp 678–680.
149. Meyer, B. E., Meinkoth, J. L. & Malim, M. H. (1996). Nuclear transport of human immunodeficiency virus type 1, visna virus, and equine infectious anemia virus Rev proteins: identification of a family of transferable nuclear export signals. *Journal of Virology*, 70(4), pp 2350–2359.
150. Minardi da Cruz, J., Singh, D., Lamara, A. & Chebloune, Y. (2013). Small Ruminant Lentiviruses (SRLVs) Break the Species Barrier to Acquire New Host Range. *Viruses*, 5(7), pp 1867–1884.
151. Minguijón, E., Reina, R., Pérez, M., Polledo, L., Villoria, M., Ramírez, H., Leginagoikoa, I., Badiola, J. J., García-Marín, J. F., de Andrés, D., Luján, L., Amorena, B. & Juste, R. A. (2015). Small ruminant lentivirus infections and diseases. *Veterinary Microbiology*, 181(1–2), pp 75–89.
152. Molitor, T. ., Lightfoot, M. . & Schipper, I. . (1979). Incidence of ovine progressive pneumonia in the North Dakota State University sheep flocks, determined by agar-gel immunodiffusion. *North Dakota Farm Research* [online]. Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US19810600631>. [Accessed 2017-04-21].
153. Morin, T., Mselli-Lakhal, L., Bouzar, B., Hoc, S., Guiguen, F., Grezel, D., Alogninouwa, T., Greenland, T., Mornex, J.-F. & Chebloune, Y. (2002). Le virus de l'arthrite et de l'encéphalite caprine (CAEV) et la barrière d'espèce. *Virologie*, 6(4), pp 279–291.
154. Mornex, J.-F., Chebloune, Y., Leroux, C. & Cadore, J.-L. (2003). Rétrovirus et pathologie comparée. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, (1), p 79.
155. Mselli-Lakhal, L., Favier, C., Leung, K., Guiguen, F., Grezel, D., Miossec, P., Mornex, J. F., Narayan, O., Querat, G. & Chebloune, Y. (2000). Lack of functional receptors is the only barrier that prevents caprine arthritis-encephalitis virus from infecting human cells. *Journal of Virology*, 74(18), pp 8343–8348.
156. Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J. & Horzinek, M. C. (1999). *Veterinary Virology*. [online]. Burlington: Elsevier. Available from: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=313911>. [Accessed 2017-04-20].
157. Muz, D., Oğuzoğlu, T. C., Rosati, S., Reina, R., Bertolotti, L. & Burgu, I. (2013). First molecular characterization of visna/maedi viruses from naturally infected sheep in Turkey. *Archives of Virology*, 158(3), pp 559–570.
158. Narayan, O. (1989). Immunopathology of lentiviral infections in ungulate animals. *Current Opinion in Immunology*, 2(3), pp 399–402.

159. Narayan, O., Griffin, D. E. & Clements, J. E. (1978). Virus mutation during "slow infection": temporal development and characterization of mutants of visna virus recovered from sheep. *The Journal of General Virology*, 41(2), pp 343–352.
160. Nenci, C., Zahno, M.-L., Vogt, H.-R., Obexer-Ruff, G., Doherr, M. G., Zanoni, R., Peterhans, E. & Bertoni, G. (2007). Vaccination with a T-cell-priming Gag peptide of caprine arthritis encephalitis virus enhances virus replication transiently in vivo. *The Journal of General Virology*, 88(Pt 5), pp 1589–1593.
161. Niesalla, H., de Andrés, X., Barbezange, C., Fraiser, C., Reina, R., Arnarson, H., Biescas, E., Mazzei, M., McNeilly, T. N., Liu, C., Watkins, C., Perez, M., Carrozza, M. L., Bandecchi, P., Solano, C., Crespo, H., Glaria, I., Huard, C., Shaw, D. J., de Blas, I., de Andrés, D., Tolari, F., Rosati, S., Suzan-Monti, M., Andrésdottir, V., Torsteinsdottir, S., Petursson, G., Badiola, J., Lujan, L., Pepin, M., Amorena, B., Blacklaws, B. & Harkiss, G. D. (2009). Systemic DNA immunization against ovine lentivirus using particle-mediated epidermal delivery and modified vaccinia Ankara encoding the gag and/or env genes. *Vaccine*, 27(2), pp 260–269.
162. Nisole, S. & Saïb, A. (2004). Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology*, 1, p 9.
163. Norouzi, B., Razavizadeh, A. T., Azizzadeh, M., Mayameei, A. & Mashhadi, V. N. N. (2015). Serological study of small ruminant lentiviruses in sheep population of Khorasan-e-Razavi province in Iran. *Veterinary Research Forum*, 6(3), p 245.
164. OIE (2008). ARTHRITE-ENCÉPHALITE CAPRINE ET MAEDI-VISNA. *Manuel terrestre de l'OIE 2008*.
165. Olech, M., Croise, B., Kuźmak, J. & Valas, S. (2009). EVIDENCE FOR INTERSPECIES TRANSMISSION OF SMALL RUMINANT LENTIVIRUSES IN SHEEP AND GOATS IN POLAND. *Bull Vet Inst Pulawy*, 53, pp 165–168.
166. Oskarsson, T., Hreggvidsdottir, H. S., Agnarsdottir, G., Matthiasdottir, S., Ogmundsdottir, M. H., Jonsson, S. R., Georgsson, G., Ingvarsson, S., Andresson, O. S. & Andresdottir, V. (2007). Duplicated Sequence Motif in the Long Terminal Repeat of Maedi-Visna Virus Extends Cell Tropism and Is Associated with Neurovirulence. *Journal of Virology*, 81(8), pp 4052–4057.
167. Owen, J. A., Punt, J. & Stranford, S. A. (2013). *Immunologie Les cours de Janis Kuby*. W.H Freeman and Company. ISBN 978-2-10-070543-6.
168. PALSSON, A. (1978). Le maedi-visna virus, une maladie à virus lents. *Bull Off Int Epiz*, pp 477–486.
169. Patel, J. R., Heldens, J. G. M., Bakonyi, T. & Rusvai, M. (2012). Important mammalian veterinary viral immunodiseases and their control. *Vaccine*, 30(10), pp 1767–1781.
170. Payne, S. L., La Celle, K., Pei, X. F., Qi, X. M., Shao, H., Steagall, W. K., Perry, S. & Fuller, F. (1999). Long terminal repeat sequences of equine infectious anaemia virus are a major determinant of cell tropism. *The Journal of General Virology*, 80 (Pt 3), pp 755–759.
171. Peluso, R., Haase, A., Stowring, L., Edwards, M. & Ventura, P. (1985). A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology*, 147(1), pp 231–236.
172. Pépin, M., Vitu, C., Russo, P., Mornex, J. F. & Peterhans, E. (1998). Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Veterinary Research*, 29(3–4), pp 341–367.
173. Pépin, M., Vitu, C., Valas, S., Perrin, G., Russo, P., Vogt, H. R., Bertoni, G., Zanoni, R. & Peterhans, E. (2004). L'adénomatose pulmonaire ovine. *Le Point Vétérinaire* pp 24–25.
174. Pépin, M., VITU, C., Valas, S., PERRIN, G., RUSSO, P., VOGT, H. R. & PETERHANS, E. (2003). Les infections à virus lents: Maedi-Visna et AECV. *Point vétérinaire* pp 24–28.
175. Pérez, M., Biescas, E., de Andrés, X., Leginagoikoa, I., Salazar, E., Berriatua, E., Reina, R., Bolea, R., de Andrés, D., Juste, R. A., Cancer, J., Gracia, J., Amorena, B., Badiola, J. J. & Luján, L. (2010). Visna/maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a successful control programme in Aragón (Spain). *The Veterinary Journal*, 186(2), pp 221–225.

176. Pérez, M., Muñoz, J. A., Biescas, E., Salazar, E., Bolea, R., de Andrés, D., Amorena, B., Badiola, J. J., Reina, R. & Luján, L. (2013). Successful Visna/maedi control in a highly infected ovine dairy flock using serologic segregation and management strategies. *Preventive Veterinary Medicine*, 112(3–4), pp 423–427.
177. Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Bertoni, G., Amorena, B., Eliaszewicz, M., Juste, R. A., Kraßnig, R., Lafont, J.-P., Lenihan, P., Pétursson, G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J.-F. & Pépin, M. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Veterinary Research*, 35(3), pp 257–274.
178. Peterson, K., Brinkhof, J., Houwers, D. J., Colenbrander, B. & Gadella, B. M. (2008). Presence of pro-lentiviral DNA in male sexual organs and ejaculates of small ruminants. *Theriogenology*, 69(4), pp 433–442.
179. Pétursson, G., Andrésdóttir, V., Andrésón, Ó., Torsteinsdóttir, S., Georgsson, G. & Pálsson, P. A. (1991). Human and ovine lentiviral infections compared. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 14(4), pp 277–287.
180. Pétursson, G., Matthíasdóttir, S., Svansson, V., Andrésdóttir, V., Georgsson, G., Martin, A. H., Agnarsdóttir, G., Gísladóttir, E., Arnadóttir, S., Högnadóttir, S., Jónsson, S. R., Andrésón, O. S. & Torsteinsdóttir, S. (2005). Mucosal vaccination with an attenuated maedi-visna virus clone. *Vaccine*, 23(24), pp 3223–3228.
181. Phillips, T. R., Prospero-garcía, O., Wheeler, D. W., Wagaman, P. C., Lerner, D. L., Fox, H. S., Whalen, L. R., Bloom, F. E., Elder, J. H. & Henriksen, S. J. (1996). Neurologic dysfunctions caused by a molecular clone of Feline Immunodeficiency virus, FIV-PPR. *Journal of Neurovirology*, 2(6), pp 388–396.
182. Pisoni, G., Quasso, A. & Moroni, P. (2005). Phylogenetic analysis of small-ruminant lentivirus subtype B1 in mixed flocks: evidence for natural transmission from goats to sheep. *Virology*, 339(2), pp 147–152.
183. Plat, A. (2009). *Déterminisme de la présence de protéine prion anormale (PrP^{Sc}) dans le tissu mammaire des brebis : étude rétrospective dans un troupeau naturellement atteint de tremblante*. Diss. Available from: <http://oatao.univ-toulouse.fr/3378/>. [Accessed 2017-05-02].
184. Poeschla, E. M., Wong-Staal, F. & Looney, D. J. (1998). Efficient transduction of nondividing human cells by feline immunodeficiency virus lentiviral vectors. *Nature Medicine*, 4(3), pp 354–357.
185. Preziuso, S., Renzoni, G., Allen, T. E., Taccini, E., Rossi, G., DeMartini, J. C. & Braca, G. (2004). Colostral transmission of maedi visna virus: sites of viral entry in lambs born from experimentally infected ewes. *Veterinary Microbiology*, 104(3–4), pp 157–164.
186. Preziuso, Sanna, E., Sanna, M., Loddo, C., Cerri, D., Taccini, E., Mariotti, F., Braca, G. & Rossi, G. (2003a). Association of Maedi Visna virus with *Brucella ovis* infection in rams. *European Journal of Histochemistry*, 47(2), p 151.
187. Preziuso, Taccini, E., Rossi, G., Renzoni, G. & Braca, G. (2003b). Experimental Maedi Visna Virus Infection in sheep: a morphological, immunohistochemical and PCR study after three years of infection. *European journal of histochemistry: EJH*, 47(4), pp 373–378.
188. Rachid, A. (2012). *Infections lentivirales chez les petits ruminants domestiques: étude des relations hôte-pathogène et application en diagnostic*. Diss. Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées.
189. Ramírez, H., Reina, R., Amorena, B., Andrés, D. & Martínez, H. (2013). Small Ruminant Lentiviruses: Genetic Variability, Tropism and Diagnosis. *Viruses*, 5(4), pp 1175–1207.
190. Rea-Boutrois, A., Villet, S., Greenland, T., Mehlen, P., Chebloune, Y., Verdier, G. & Legras-Lachuer, C. (2009). Small ruminant lentivirus Tat protein induces apoptosis in caprine cells in vitro by the intrinsic pathway. *Virology*, 383(1), pp 93–102.
191. Reina, R., Barbezange, C., Niesalla, H., de Andrés, X., Arnarson, H., Biescas, E., Mazzei, M., Fraiser, C., McNeilly, T. N., Liu, C., Perez, M., Carrozza, M. L., Bandecchi, P., Solano, C., Crespo, H., Glaria, I., Huard, C., Shaw, D. J., de Blas, I., de Andrés, D., Tolari, F., Rosati, S., Suzan-Monti, M., Andrésdóttir, V., Torsteinsdóttir, S., Petursson, G., Lujan, L.,

- Pepin, M., Amorena, B., Blacklaws, B. & Harkiss, G. D. (2008). Mucosal immunization against ovine lentivirus using PEI-DNA complexes and modified vaccinia Ankara encoding the gag and/or env genes. *Vaccine*, 26(35), pp 4494–4505.
192. Reina, R., Berriatua, E., Luján, L., Juste, R., Sánchez, A., de Andrés, D. & Amorena, B. (2009). Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: An update. *The Veterinary Journal*, 182(1), pp 31–37.
 193. Reina, R., Bertolotti, L., Dei Giudici, S., Puggioni, G., Ponti, N., Profiti, M., Patta, C. & Rosati, S. (2010). Small ruminant lentivirus genotype E is widespread in Sarda goat. *Veterinary Microbiology*, 144(1–2), pp 24–31.
 194. Rémond, M. & Larenaudie, B. (1982). Maedi-visna disease in France: results of a serological survey and prospects for eradication [sheep, infected sheep breeds, virus]. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* [online]. Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR19840084168>. [Accessed 2017-05-27].
 195. Ritchie, C. ., Davies, I. . & Smith, R. . (2010). Maedi Visna (MV) seroprevalence survey 2010.
 196. Romero, C. C., Pellerin, J. L., Poulin, N., Cognié, Y., Chebloune, Y., Pépin, M. & Fieni, F. (2010). Maedi-Visna virus was detected in association with virally exposed IVF-produced early ewes embryos. *Theriogenology*, 74(4), pp 682–690.
 197. Ruiz-Fons, F., González-Barrio, D., Aguilar-Ríos, F., Soler, A. J., Garde, J. J., Gortázar, C. & Fernández-Santos, M. D. R. (2014). Infectious pathogens potentially transmitted by semen of the black variety of the Manchega sheep breed: Health constraints for conservation purposes. *Animal Reproduction Science*, 149(3–4), pp 152–157.
 198. RUSSO, P., VITU, C., HARMACHE, A., BOUYAC, M., HIEBLOT, T., VIGNE, R. & SUZAN, M. (1994). Les lentivirus des petits ruminants: importance des modèles expérimentaux pour la compréhension de leurs pathologies. *Renc. Rech. Ruminants*, (1), pp 65–68.
 199. Russo, P., Vitu, C., Vigne, R., Filippi, P. & Giauffret, A. (1988). Recherches expérimentales sur le maedi-visna. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* [online]. Available from: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201302029294>. [Accessed 2017-05-02].
 200. Ryan, S., Tiley, L., McConnell, I. & Blacklaws, B. (2000). Infection of dendritic cells by the Maedi-Visna lentivirus. *Journal of Virology*, 74(21), pp 10096–10103.
 201. Sánchez, J. H., Martínez, H. A., García, M. M., Garrido, G., Gómez, L., Aguilar, J. A., de Andrés, D. F., Reina, R. & Ramírez, H. (2016). The presence of small ruminant lentiviruses in Mexican Pelibuey sheep. *Theriogenology*, 86(8), p 1953–1957.e1.
 202. Sasani, F., Javanbakht, J., Hemmatzadeh, F., Moghadam, M. R. & Hassan, M. A. M. (2013). Evaluation of histopathological on maedi disease with serological confirmation in North-East of Iran. *Research Journal of Infectious Diseases*, 1(1), p 5.
 203. Schoborg, R. V. (2002). Analysis of caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) temporal gene expression in infected cells. *Virus Research*, 90(1–2), pp 37–46.
 204. Schoborg, R. V. & Clements, J. E. (1994). The Rev protein of visna virus is localized to the nucleus of infected cells. *Virology*, 202(1), pp 485–490.
 205. Seyoum, Z., Bitew, M., Teferi, M. & Gelaye, E. (2011). Evaluation of control program of Maedi-Visna by foster feeding with cow colostrum and other measures. *Global Veterinaria*, (6), p 91–96.
 206. Shah, C., Huder, J. B., Böni, J., Schönmann, M., Mühlherr, J., Lutz, H. & Schüpbach, J. (2004). Direct evidence for natural transmission of small-ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *Journal of Virology*, 78(14), pp 7518–7522.
 207. Shuaib, M., Green, C., Rashid, M., Duizer, G. & Whiting, T. L. (2010). Herd risk factors associated with sero-prevalence of Maedi-Visna in the Manitoba sheep population. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 51(4), pp 385–390.
 208. Shuljak, B. . (2006). Lentiviruses in ungulates. I. General features, history and prevalence. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 9(3), pp 175–181.
 209. Sigurdsson, B., Grimsson, H. & Palsson, P. A. (1952). Maedi, a chronic, progressive infection of sheep's lungs. *The Journal of Infectious Diseases*, 90(3), pp 233–241.

210. Sigurdsson, B., Pálsson, P. & Grimsson, H. (1957). Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 16(3), pp 389–403.
211. Sigurdsson, B., Thormar, H. & Pálsson, P. A. (1960). Cultivation of visna virus in tissue culture. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 10(3), pp 368–381.
212. Sihvonen, L., Hirvelä-Koski, V., Nuotio, L. & Kokkonen, U. M. (1999). Serological survey and epidemiological investigation of maedi-visna in sheep in Finland. *Veterinary Microbiology*, 65(4), pp 265–270.
213. de Silva, S. & Wu, L. (2011). TRIM5 Acts as More Than a Retroviral Restriction Factor. *Viruses*, 3(7), pp 1204–1209.
214. Simard, C. & Morley, R. S. (1991). Seroprevalence of maedi-visna in Canadian sheep. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*, 55(3), pp 269–273.
215. Singh, I., McConnell, I., Dalziel, R. & Blacklaws, B. A. (2006). Serum containing ovine IgG2 antibody specific for maedi visna virus envelope glycoprotein mediates antibody dependent cellular cytotoxicity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(3–4), pp 357–366.
216. Skraban, R., Matthíasdóttir, S., Torsteinsdóttir, S., Agnarsdóttir, G., Gudmundsson, B., Georgsson, G., Meloen, R. H., Andrésón, Ó. S., Staskus, K. A., Thormar, H. & Andrésdóttir, V. (1999). Naturally Occurring Mutations within 39 Amino Acids in the Envelope Glycoprotein of Maedi-Visna Virus Alter the Neutralization Phenotype. *Journal of Virology*, 73(10), pp 8064–8072.
217. Small, J. A., Bieberich, C., Ghotbi, Z., Hess, J., Scangos, G. A. & Clements, J. E. (1989). The visna virus long terminal repeat directs expression of a reporter gene in activated macrophages, lymphocytes, and the central nervous systems of transgenic mice. *Journal of Virology*, 63(5), pp 1891–1896.
218. Snowden, G. D., Gates, N. L., Glimp, H. A. & Gorham, J. R. (1990). Prevalence and effect of subclinical ovine progressive pneumonia virus infection on ewe wool and lamb production. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(4), pp 475–479.
219. Sonigo, P., Alizon, M., Staskus, K., Klatzmann, D., Cole, S., Danos, O., Retzel, E., Tiollais, P., Haase, A. & Wain-Hobson, S. (1985). Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus. *Cell*, 42(1), pp 369–382.
220. Starling, I., Wright, A., Arbuthnott, G. & Harkiss, G. (1999). Acute in vivo neurotoxicity of peptides from Maedi Visna virus transactivating protein Tat. *Brain Research*, 830(2), pp 285–291.
221. Steinhauer, D. A., Domingo, E. & Holland, J. J. (1992). Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase. *Gene*, 122(2), pp 281–288.
222. Stonos, N., Wootton, S. K. & Karrow, N. (2014). Immunogenetics of Small Ruminant Lentiviral Infections. *Viruses*, 6(8), pp 3311–3333.
223. Straub, O. C. (2004). Maedi-Visna virus infection in sheep. History and present knowledge. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), pp 1–5.
224. Taha, H. A., Shoman, S. A. & Alhadlag, N. M. (2015). Molecular and serological survey of some haemoprotozoan, rickettsial and viral diseases of small ruminants from Al-Madinah Al Munawarah, KSA. *Tropical Biomedicine*, 32(3), pp 511–523.
225. Tang, H., Kuhen, K. L. & Wong-Staal, F. (1999). Lentivirus replication and regulation. *Annual Review of Genetics*, 33, pp 133–170.
226. Temin, H. M. (1964). HOMOLOGY BETWEEN RNA FROM ROUS SARCOMA VIRUS AND DNA FROM ROUS SARCOMA VIRUS-INFECTED CELLS*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 52(2), pp 323–329.
227. Terpstra, C. & Boer, G. F. (1973). Precipitating antibodies against maedi-visna virus in experimentally infected sheep. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 43(1–2), pp 53–62.
228. Tiley, L. S., Brown, P. H., Le, S. Y., Maizel, J. V., Clements, J. E. & Cullen, B. R. (1990). Visna virus encodes a post-transcriptional regulator of viral structural gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(19), pp 7497–7501.

229. Tiley, L. S. & Cullen, B. R. (1992). Structural and functional analysis of the visna virus Rev-response element. *Journal of Virology*, 66(6), pp 3609–3615.
230. Tiley, L. S., Malim, M. H. & Cullen, B. R. (1991). Conserved functional organization of the human immunodeficiency virus type 1 and visna virus Rev proteins. *Journal of Virology*, 65(7), pp 3877–3881.
231. Toft, N., Åkerstedt, J., Tharaldsen, J. & Hopp, P. (2007). Evaluation of three serological tests for diagnosis of Maedi-Visna virus infection using latent class analysis. *Veterinary Microbiology*, 120(1–2), pp 77–86.
232. Toma, B., Eloit, M. & Savey, M. (1990). Animal diseases caused by retroviruses: enzootic bovine leukosis, equine infectious anaemia and caprine arthritis-encephalitis. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 9(4), pp 983–1119.
233. Torsteinsdóttir, S. & Andrésdóttir, V. (2007). Immune response to maedi-visna virus. *Frontiers in Bioscience*, 12(1), p 1532.
234. Turelli, P., Pétursson, G., Guiguen, F., Mornex, J. F., Vigne, R. & Quérat, G. (1996). Replication properties of dUTPase-deficient mutants of caprine and ovine lentiviruses. *Journal of Virology*, 70(2), pp 1213–1217.
235. Vainas, E., Papakostaki, D., Christodoulou, V., Besenfelder, U., Amiridis, G. S., Kuehholzer, B., Samartzi, F. & Brem, G. (2006). Exploitation of embryos collected from Maedi-Visna seropositive ewes during eradication programs. *Small Ruminant Research*, 62(1–2), pp 129–134.
236. Valas, S., Le Ven, A., Croise, B., Maquigneau, M. & Perrin, C. (2011). Interference of Vaccination against Bluetongue Virus Serotypes 1 and 8 with Serological Diagnosis of Small-Ruminant Lentivirus Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*, 18(3), pp 513–517.
237. Valente, C., Marenzoni, M. ., Feliziani, F., Passamonti, F., Chiodetti, I., De Mia, G. . & Cuteri, V. (2004). Visna-Maedi: serological survey with immunoenzymatic test using a synthetic antigen [sheep; Umbria, Marches (Italy)]. *Atti della Società Italiana delle Scienze Veterinarie (Italy)*,.
238. Valsson, O., Alenius, S., Nielsen, T. K., Nyberg, O. & Salmela, P. (2001). Surveillance of ruminant diseases in the Nordic countries. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum*, 94, pp 27–28.
239. Varea, R., Monleón, E., Pacheco, C., Luján, L., Bolea, R., Vargas, M. A., Van Eynde, G., Saman, E., Dickson, L., Harkiss, G., Amorena, B. & Badiola, J. J. (2001). Early detection of maedi-visna (ovine progressive pneumonia) virus seroconversion in field sheep samples. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 13(4), pp 301–307.
240. Vigne, R., Barban, V., Quérat, G., Mazarin, V., Gourdou, I. & Sauze, N. (1987). Transcription of visna virus during its lytic cycle: evidence for a sequential early and late gene expression. *Virology*, 161(1), pp 218–227.
241. Vigne, R., Filippi, P., Quérat, G., Sauze, N., Vitu, C., Russo, P. & Delori, P. (1982). Precursor Polypeptides to Structural Proteins of Visna Virus. *Journal of Virology*, 42(3), pp 1046–1056.
242. Villagra-Blanco, R., Dolz, G., Solórzano-Morales, A., Alfaro, A., Montero-Caballero, D. & Romero-Zúñiga, J. J. (2015). Presence of Maedi-Visna in Costa Rican sheep flocks. *Small Ruminant Research*, 124, pp 132–136.
243. Villet, S., Bouzar, B. A., Morin, T., Verdier, G., Legras, C. & Chebloune, Y. (2003). Maedi-visna virus and caprine arthritis encephalitis virus genomes encode a Vpr-like but no Tat protein. *Journal of Virology*, 77(17), pp 9632–9638.
244. Villoria, M., Leginagoikoa, I., Luján, L., Pérez, M., Salazar, E., Berriatua, E., Juste, R. A. & Minguijón, E. (2013). Detection of Small Ruminant Lentivirus in environmental samples of air and water. *Small Ruminant Research*, 110(2–3), pp 155–160.
245. Vitu, C., Russo, P., Filippi, P., Vigne, R., Querat, G. & Giauffret, A. (1982). Une technique ELISA pour la detection des anticorps anti-virus maedi-visna. Etude comparative avec l'immunodiffusion en gelose et la fixation du complement. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 5(4), pp 469–481.

246. Vorster, J. H., Dungu, B., Marais, L. C., York, D. F., Williams, R. & Boshoff, C. H. (1996). A perspective on Maedi-Visna in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 67(1), pp 2–3.
247. Watson, K. & Edwards, R. J. (1999). HIV-1-trans-activating (Tat) protein: both a target and a tool in therapeutic approaches. *Biochemical Pharmacology*, 58(10), pp 1521–1528.
248. Woldemeskel, M., Tibbo, M. & Potgieter, L. N. D. (2002). Ovine progressive pneumonia (Maedi-Visna): an emerging respiratory disease of sheep in Ethiopia. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 109(11), pp 486–488.
249. Wu, X., Anderson, J. L., Campbell, E. M., Joseph, A. M. & Hope, T. J. (2006). Proteasome inhibitors uncouple rhesus TRIM5alpha restriction of HIV-1 reverse transcription and infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(19), pp 7465–7470.
250. Yoshikawa, R., Izumi, T., Nakano, Y., Yamada, E., Moriwaki, M., Misawa, N., Ren, F., Kobayashi, T., Koyanagi, Y. & Sato, K. (2016). Small ruminant lentiviral Vif proteins commonly utilize cyclophilin A, an evolutionarily and structurally conserved protein, to degrade ovine and caprine APOBEC3 proteins. *Microbiology and Immunology*, 60(6), pp 427–436.
251. Zanoni, R. G., Nauta, I. M., Pauli, U. & Peterhans, E. (1991). Expression in *Escherichia coli* and sequencing of the coding region for the capsid protein of Dutch maedi-visna virus strain ZZV 1050: application of recombinant protein in enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of caprine and ovine lentiviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(7), pp 1290–1294.
252. Zhang, K., He, J., Liu, Y., Shang, Y. & Liu, X. (2013). A Seroprevalence Survey of Maedi-Visna Among Twenty-Four Ovine Floks from Twelve Regions of China. *Journal of Integrative Agriculture*, 12(12), pp 2321–2323.
253. Zink, M. C. & Johnson, L. K. (1994). Pathobiology of lentivirus infections of sheep and goats. *Virus Research*, 32(2), pp 139–154.
254. Zink, M. C. & Narayan, O. (1989). Lentivirus-induced interferon inhibits maturation and proliferation of monocytes and restricts the replication of caprine arthritis-encephalitis virus. *Journal of Virology*, 63(6), pp 2578–2584.
255. Zink, M. C., Narayan, O., Kennedy, P. G. & Clements, J. E. (1987). Pathogenesis of visna/maedi and caprine arthritis-encephalitis: new leads on the mechanism of restricted virus replication and persistent inflammation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 15(1–2), pp 167–180.

Annexe

QUESTIONNAIRE POUR LES ELEVEURS

Nom et prénom de l'éleveur :
Localisation de la ferme :
Type d'élevage : <input type="checkbox"/> Commercial <input type="checkbox"/> Familier
Effectif des animaux vivants dans la ferme :
Votre troupeau est-il en contact avec des caprins ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Votre troupeau rentre-il en contact avec d'autres troupeaux ovins lors du pâturage ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avez-vous introduit récemment un nouveau sujet dans votre troupeau ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Les nouveaux sujets sont-ils mis en quarantaine avant leur introduction dans le cheptel ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Quelles sont les maladies les plus fréquentes dans votre cheptel ?
Avez-vous déjà observé les signes cliniques suivants dans votre cheptel ? <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Fatigue <input type="checkbox"/> Problèmes respiratoires <input type="checkbox"/> Problèmes mammaires <input type="checkbox"/> Problèmes articulaire <input type="checkbox"/> Problèmes nerveux

D'autres observations :

.....
.....
.....