

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

En

Médecine vétérinaire

THEME

Étude Histopathologique de l'adénomatose pulmonaire ovine

Présenté par :

Mr. Oulahcine kheireddine

Soutenu publiquement, le 14 Janvier 2021 devant le jury :

Mr. KHELAF Djamel	Prof (ENSV)	Président
Mme. BAAZIZI Ratiba	MCA (ENSV)	Examinatrice
Mr. OUMOUNA M'Hamed	MCB (ENSV)	Promoteur
Mr. SLIMANI Mourad	MVD	CoPromoteur

2019 - 2020

Remerciement

En tout premier lieu, je remercie ALLAH, tout puissant, de m'avoir donné le courage pour dépasser toutes les difficultés.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon promoteur Mr. Oumouna Mhamed, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Au même titre, je remercie Monsieur Mr.Slimani Mourad, en tant que co-promoteur de mémoire.

Je remercie également Khelaf Djamel le président de jury et l'examinatrice Mme Baazizi d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'école ENSV et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique et pratique de mon projet.

Dédicaces

*Je le dédie aussi plus particulièrement à la mémoire de notre regrettée et chère collègue,
prématurément disparue IDRIS ROMAISSA*

Je dédie ce modeste travail :

A celle qui a attendu ce jour depuis longtemps

Aux plus chères personnes du monde, à mes parents, à qui je dois mon éducation et ma réussite. De tout temps, leur affection a été ma plus grande joie qui me rappelle que je dois travailler et faire profit même des jours de tristesse. Je leur devrai de les aimer encore plus, quoi que rien ne puisse égaler leur amour, leur tendresse et leur encouragement. Que dieu les gardent pour moi en bonne santé

A mes grandes parents et mes grandes mères

A mon frère "ZOHIR" et mes sœurs "tima et meriem".

A mes cousins et cousines

A toute la famille « oulahcine »

A toutes mes amies, surtout "

*islem ;fouad ;mourad ;salah ;aymen ;mouha ;yacine ;krimou ;bahyani ;sidou ;amir ;zaki ;
kamel ;si mhem ;ismail ;saber ;bouchra ;batoul ;wissal ;maroua ;werda ;soumia ;mes
collègues d'études*

A tous ceux qui me sont chers, en témoignage de ma profonde affection.

Un grand salut

Et que Dieu nous

Je soussigne Mr Oulahcine kheireddine, déclare être pleinement conscients que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

SIGNATURE

Résumé :

L'adénomatose pulmonaire ovine (adénocarcinome), est une tumeur contagieuse à une période d'incubation asymptomatique varie de de 1 à 3 ans et touche les individus adultes.

L'examen clinique d'un mouton âgé de 48 mois, a révélé cliniquement une détresse respiratoire, une toux humide avec l'écoulement abondant d'une grande quantité de liquide jaunâtre et mousseux par les naseaux. En post-mortem, l'examen macroscopique a révélé une pneumonie interstitielle chronique : le poumon est hypertrophié, ferme et contient des lésions tumorales. Ils ont une consistance de caoutchouc mousse

Dans notre travail, nous avons effectué une étude histologique, qui nous a permis de décelé une prolifération tumorale carcinomateuse, des pneumocytes de type II, qui sécrètent le surfactant alvéolaire, à un rôle très important puisqu'il permet de d'abaisser la tension superficielle intra-alvéolaire. La lésion est caractérisée par une hyperplasie avec des anomalies cytonucléaires discrètes des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires.

Actuellement, L'agent pathogène de l'adénomatose pulmonaire ovine ne peut pas être cultivé in vitro pour son identification, c'est pourquoi les méthodes de diagnostic repose sur des investigations cliniques et les examens de laboratoire (histopathologie, immunohistochimie et PCR).

Mots-clés : Ovin, Mouton, Adénomatose pulmonaire, Histopathologie, Algérie.

Summary:

Ovine pulmonary adenoma (adenocarcinoma), is a contagious tumor at an asymptomatic incubation period varies from 1 to 3 years and affects adult individuals.

The clinical examination of a 48-month-old sheep showed clinically respiratory distress, a wet cough with the abundant flow of a large amount of yellowish and frothy liquid through the nostrils. In post-mortem, macroscopic examination revealed chronic interstitial pneumonia: the lung is enlarged, firm and contains tumor lesions. They have a foam rubber consistency

In our work, we did a histological study, which allowed us to detect a carcinomatous tumor proliferation, type II pneumocytes, which secrete the alveolar surfactant, a very important role since it helps to lower the intra-lobe surface tension. The lesion is characterized by hyperplasia with discrete cytonuclear abnormalities of the pneumocytes lining the alveolar walls.

Currently, the pathogen of ovine pulmonary adenoma cannot be cultivated in vitro for its identification, which is why diagnostic methods are based on clinical investigations and laboratory examinations (histopathology, immunohistochemistry and PCR).

Keywords: Ovine, Sheep, Pulmonary adenoma, Histopathology, Algeria.

الملخص:

الورم الرئوي (adénocarcinome)، هو ورم معدي في فترة حضانة لا تظهر فيها أعراض، ويتراوح بين سنة و3 سنوات ويؤثر على البالغين.

وقد أظهر الفحص الإكلينيكي للأغنام التي تبلغ من العمر 48 شهراً ضائقة تنفسية سريرية، وسعال رطب مع تدفق كميات كبيرة من السائل الأصفر والأرغوي. وفي مرحلة ما بعد الوفاة، كشف الفحص المجهرى عن التهاب رئوي مزمن بين الأمراض المستعصية: فالرئة مكبرة، وحازم وتحتوي على آفات ورم. وهي تتمتع بتناسق من المطاط الإسفنجي في عملنا، قمنا بدراسة هيستولوجية، سمحت لنا بالكشف عن انتشار الورم السرطاني، ، تتميز الآفة بفرط البلطح مع تشوهات أسطوانية منفصلة في الخلايا المسببة للالتهاب والتي تصطف على الجدران الأوردة. وفي الوقت الحالي، لا يمكن زراعة مسبب مرض الغدد الرئوية الإباضية في المختبر لتحديد هويته، وهذا هو السبب في أن أساليب التشخيص تعتمد على التحقيقات السريرية والفحوصات المختبرية (علم الأنسجة، والكيمياء المناعية، والبلمرة المتسلسل).

الكلمات المفتاحية: الأغنام ، الأغنام ، الورم الغدي الرئوي ، التشريح المرضي ، الكيمياء النسيجية المناعية ، الجوائر

Table des matières

Remerciements.

Dédicaces

Résumé

Table des matières

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction

Partie I :Etude bibliographique

1. l'état des connaissances sur l'adénomatose pulmonaire ovine	2
1.1. Agent étiologique	2
1.2. Caractéristiques épidémiologiques	4
1.2.1. Animaux sensibles	4
1.2.2. Situation épidémiologique et facteurs de risque	4
1.2.3. Mode de transmission et limitation des pertes	5
1.2.4. Symptômes et évolution	6
1.2.5. Pathogénie	7
1.2.6. Lésions	7
1.2.7. Diagnostic	8
1.2.8. Prophylaxie	9
2. L'adénocarcinome de la pituitaire ou cancer des sinus	9
2.1. Étiologie	9
2.2. Caractéristiques épidémiologiques	9
2.2.1. Circonstances d'apparition et animaux sensibles	9
2.2.2. Situation épidémiologique et facteurs de risque	10
2.3. Symptômes et évolution	10
2.4. Lésions	10
2.5. Diagnostic	10
3. Particularités des poumons chez les ovines	11
3.1 Anatomie	11
3.2. Caractères physiques	11
3.3. Lobation des poumons	12
3.4. Moyens de fixité et Topographie	13
3.5 Séreuse	13
3.6 Lobule pulmonaire	13
3.7. Formations sublobulaires	14
3.8. Structure des alvéoles pulmonaires	14
3.8.1 L'épithélium respiratoire	15
3.8.2 Les septums interalvéolaire	15
3.8.3 Le réseau de l'hématose	16
4. Vaisseaux et nerfs	16
4.1 Les vaisseaux	16
4.2 Les nerfs	16
5. Le système lymphoïde	16
6. Tropisme JSRV	16
7. Techniques de diagnostic	18
7.1 Identification de l'agent pathogène	18
7.1.1 Inoculation à l'animal	19
<u>Partie II</u>: Matériel et méthodes	
1. Matériel et produits de laboratoire	21
1.1 Les animaux	21
1.2 Les prélèvements	21

2. Mode opératoire	21
2.1. La fixation	22
2.2. La circulation	22
2.2.1. La deshydratation	22
2.2.2. Eclaircissement	22
2.2.3. Enrobage et le blocage	22
2.2.4. La microtomie	22
2.2.5. Confection des lames	23
2.2.5.1. Etalement	23
2.2.5.2. Collage et séchage	23
2.2.5.3. Déparaffinage	23
2.2.5.4. Hydratation	23
2.2.5.5. Coloration des lames	24
2.2.5.6. Déshydratation	24
2.2.5.7. Eclaircissement	24
2.2.5.8. Montage	24
2.2.6.7. Examen des lames et l'obtention des photos	24
Partie III: Résultats et Discussion	
<u>Chapitre I</u> : Résultats	
1. Analyses macroscopiques	26
2. Les Résultats de l'examen histologique	26
<u>Chapitre II</u> : Discussion	
1. Discussion	33
Conclusion	34
Recommandations	35
Références Bibliographiques	37
Références Bibliographiques des Figures	38

Liste des Figures

Figure n°1: Le test de la brouette (écoulement nasal abondant d'un liquide séreux clair lorsque l'animal est soulevé par les pattes arrière).....	Error! Bookmark not defined.
Figure n°2: A un stade avancé de la maladie, les animaux atteints excrètent un liquide séreux ou mousseux abondant le virus par les naseaux	6
Figure n°3: Un poumon du Mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.	8
Figure n°4: Les poumons ne se dégonflent pas et sont tachetés de zones prolifératives qui fusionnent pour diffuser (rose pâle) avec des zones rouges d'atélectasie.	8
Figure n° 5: Schéma d'un acinus pulmonaire	144
Figure n° 6: Parois alvéolaires et cellules alvéolaires (Eroschenko., 2008)	155
Figure n°7: A, Monter le bloc dans le porte-bloc du microtome et la réalisation de la coupe ; B, étalement de la coupe sur la surface de l'eau du bain marie	23
Figure n°8: Aspect histologique de l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) : une lésion légère «dysplasique» précancéreuse, précurseur d'un adénocarcinome ; l'architecture pulmonaire intacte sans invasion stromale. (40 x)	27
Figure n°9: Adénocarcinome avec invasion minime (AIM); cellules pneumonocytaires II peu modérément atypiques le long des cloisons alvéolaires peu modifiées, à la périphérie ; on observe quelques structures tubulaires et papillaires. (40 x).....	27
Figure n°10: Adénocarcinome invasif; dysplasie sévère; prolifération tumorale carcinomateuse faite de structures papillaires bordées par des cellules atypiques ; prolifération tumorale carcinomateuse total le long des alvéoles ; absence de l'architecture pulmonaire, invasion stromale.(40x).....	28

Liste des abréviations

A.P.O : Adénomatose pulmonaire ovine
ADN : acide désoxyribonucléique
°C : Degré Celsius
CH₂O : Le formaldéhyde
Cm : Centimètre
D : Dalton
DL : Dose Létale
et al : Alii qui signifient et les autres.
Épitopes : site de liaisons à l'anticorps
Fab: Fragment antigen binding
FCA : Adjuvant complet de Freund
Fc : Fragment constant
FIA : Adjuvant Incomplet de Freund
g : Gramme
g/l : Gramme par litre
HC: immunohistochimiques
HE :Hematoxylin and eosin
Ig : Immunoglobuline
IgG : Immunoglobulines G
IM : Intramusculaire
INF : Interferon
IV : Intraveineuse
JSRV: Le jaagsiekte sheep retrovirus
Kg : Kilogramme
Mg : Milligramme
Mmol : Millimole
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBS : Phosphate buffer saline
Pg : Microgramme
PCR : chaîne par polymérase
UI: Unité Internationale
WHO: World Health Organisation

Introduction

Avec un cheptel avoisinant les 20 millions de têtes, l'élevage ovin en Algérie joue un rôle vital dans l'agriculture et l'économie de notre pays.

En effet, l'élevage contribue à hauteur de plus de 50 % dans la production nationale de viandes rouges et de 10 à 15% dans le produit intérieur brut agricole. (Moula N, 2018)

Il en ressort que la production de brebis a augmenté au cours des années, passant de 16,7 millions en 2015 à plus de 17 millions en 2017. (Statista Research Department, 2019).

Malgré un cheptel important estimé à 20 millions de têtes, la production laitière locale ne parvient pas à couvrir les besoins d'une population croissante. Le jaagsiekte sheep retrovirus (JSRV), infection à rétrovirus chez les ovins, peuvent entraîner d'importantes conséquences sanitaires et économiques, dont il n'existe pour l'instant aucun vaccin ou traitement contre la maladie.

C'est une maladie respiratoire progressive, affectant principalement les animaux adultes. La maladie se manifeste dans de nombreuses régions du monde. Il a été démontré qu'un bêta-rétrovirus oncogène, responsable d'une maladie tumorale de l'appareil respiratoire.

Décrite pour la première fois en 1888 en Royaume-Uni (Griffiths, et al 2010) et décrit en détail en Afrique du Sud en 1891, la maladie touche aujourd'hui plus de 20 pays et dans la plupart des continents, à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle Zélande. (York, DF; et Querat, G 2002). Dans cette étude, Notre étude repose sur l'évaluation histologique de l'extension envahissement des tumeurs épithéliales malignes du poumon.

L'objectif de cette étude est la détermination de l'importance des examens histopathologique dans le diagnostic de cette maladie.

Cette étude est présentée en deux parties :

- La première partie de mon travail est consacrée à une synthèse bibliographique qui présentera l'adénomatose pulmonaire ovine (A.P.O.) et les problèmes respiratoires ;
- La deuxième partie aborde en détaille la partie matériel et méthodes ;
- La troisième partie développe les résultats et la discussion ;
- Enfin la dernière présente la conclusion et les recommandations découlant de l'étude.

Partie I: Etude bibliographique

Partie I : Etude bibliographique

1. l'état des connaissances sur l'adénomatose pulmonaire ovine

L'adénomatose pulmonaire aussi appelé adénocarcinome pulmonaire est une tumeur contagieuse de l'épithélium respiratoire. La maladie a été appelée «Jaagsiekte», après les mots afrikaans pour «chasse» (Jaag) et «maladie» (sieckte), pour décrire la détresse respiratoire observée chez un animal essoufflé d'être poursuivi (York D.F et Querat G.A (2003)).

Après une période d'incubation souvent longue, elle se manifeste par des troubles respiratoires cachectisants d'évolution progressive et chronique. Elle ressemble à une forme particulière de cancer humain, le cancer bronchiolo-alvéolaire, car elle présente des similitudes cliniques, macroscopiques et histologiques.

1.1. Agent étiologique

a) Classification

Le JSRV « Jaagsiekte Sheep RetroVirus » appartient à la famille des Retroviridae, à la sous-famille des Orthoretrovirinae et au genre Betaretrovirus. Le genre Betaretrovirus comprend également le virus de la tumeur mammaire de souris (MMTV) responsable d'un adénocarcinome mammaire chez la souris, le virus de singe Mason-Pfizer (MPMV) isolé d'un singe rhésus et le rétrovirus de singe écureuil (SMRV). La brebis Dolly, premier mammifère cloné à partir de cellules adultes, était atteinte d'adénomatose pulmonaire et a dû être euthanasiée en 2003 (THIRY, 2007).

Les premières tentatives de caractérisation du virus ont été faites au début des années 1980 par purification du virus par lavage pulmonaire (York D.F et Querat G.A (2003)). En 1991, une banque d'ADNc a été obtenue à partir de fractions de densité purifiées de 1,186 g/ml 46. (York D.F et Querat G.A (2003)), permettant ainsi le premier séquençage de l'ensemble du génome JSRV d'un isolat sud-africain (BAI J *et al* (1996)).

b) Morphologie

Les rétrovirus sont des virus à ARN infectant des espèces de vertébrés et de nombreux non-vertébrés. Les virions (80 à 100 nm de diamètre) sont sphériques et entourés d'une enveloppe, avec des pointes composées de glycoprotéines codées par un virus.

L'enveloppe est composée de protéines virales et d'éléments de la membrane de la cellule hôte (bicouche lipidique et protéines). Les virions portent deux copies du génome, composées d'ARN linéaire, positif et simple brin. Fait intéressant, alors que les séquences nucléotidiques de gag, pro et pol sont homologues à leurs homologues dans MPMV, le gène env de JSRV est plus apparenté à celui

de MMTV et Human Endogenous Retrovirus -K (HERV-K). JSRV est organisé comme un simple rétrovirus, avec un cadre de lecture ouvert supplémentaire, nommé ORF-x, qui chevauche l'extrémité 3' du gène pol. ORF-x est unique parmi les rétrovirus et peut coder une protéine accessoire putative de 166 acides aminés. (Caporale M *et al* (2005) ; Perk K *et al* (1974) ; Sharp J.M *et al* (1983))

Fait intéressant, deux ARNm sous-génomiques avec des sites accepteurs d'épissage à l'intérieur ou à proximité d'ORF-x ont été identifiés, ce qui suggère que ce gène putatif pourrait effectivement être transcrit (Perk K *et al* (1974)). Nous avons également identifié ces deux ARNm dans les poumons tumoraux (données non publiées).

Le JSRV est lié phylogénétiquement au virus de la tumeur nasale enzootique (ENTV), l'agent responsable de l'adénocarcinome nasal, une tumeur contagieuse des glandes nasales muqueuses affectant les ovins et les caprins. Chez les animaux infectés, la prolifération des cellules épithéliales est responsable de l'écoulement nasal continu, de la détresse respiratoire, de l'exophtalmie et d'importantes déformations du crâne. Une co-infection à ENTV et JSRV a été rapportée (Palmarini M *et al* (1995)).

Une famille de rétrovirus endogènes, enJSRV (JSRV endogène) étroitement apparentée à JSRV, est présente chez les ovins et caprins domestiques et sauvages (Holland M.J et Palmarini).

Les génomes JSRV et enJSRV sont fortement liés avec une homologie de 90 à 98% dans les séquences d'acides aminés déduites (Palmarini M *et al* (2000)). Les rétrovirus endogènes (ERV) sont transmis verticalement sous forme de gènes mendéliens stables dans la lignée germinale de la plupart des eucaryotes.

c) Pouvoir pathogène

La transmission de l'adénomatose pulmonaire chez les moutons est suspectée depuis près de deux siècles. Le premier rapport remonte à 1825, avec une lettre écrite par un fermier qui se plaignait de la perte d'un grand nombre de ses moutons. La première preuve d'une cause virale est venue de l'observation de particules de rétrovirus dans les poumons de moutons présentant des signes cliniques de cancer (Rai S.K *et al* (2001)), et a été clairement confirmée par l'induction expérimentale de la maladie par inoculation intratrachéale de particules virales avec une activité de transcriptase inverse (Ortin A *et al* (2004)), des fractions cytoplasmiques de cellules tumorales (Verwoerd D.W *et al* (1980) ; York D.F *et al* (1992)), ou des sécrétions pulmonaires (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)).

La maladie peut également être transmise efficacement aux chèvres par inoculation expérimentale (Verwoerd D.W *et al* (1980)). Le JSRV a été définitivement démontré comme l'agent étiologique de l'adénomatose pulmonaire par inoculation expérimentale de particules produites à partir

d'un clone moléculaire du JSRV (Palmarini M *et al* (1999)).

L'adénomatose pulmonaire est présente sur tous les continents. Son incidence est difficile à évaluer en l'absence d'un outil de dépistage approprié. Le virus est transmis entre les animaux par contact étroit, principalement par le biais de particules aérosolisées. Les conditions de reproduction sont d'une importance capitale pour la dissémination du virus. La période d'incubation chez les animaux naturellement infectés varie entre 2 et 4 ans (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)), mais le cancer peut être diagnostiqué dès quelques mois après la naissance. La période d'incubation peut varier en fonction du type d'infection (infection expérimentale versus infection spontanée) et de l'âge des animaux (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)). Il est intéressant de noter que l'injection de tissus tumoraux chez les agneaux nouveau-nés induit rapidement la maladie en 3 à 6 semaines (Palmarini M *et al* (1999)). Dans des conditions naturelles, le développement rapide de lésions tumorales chez les jeunes animaux suggère une plus grande sensibilité du poumon en développement au JSRV (Caporale M *et al* (2005)). Une transmission *in utero* au fœtus a été suggérée (Caporale M *et al* (2005)).

1.2. Caractéristiques épidémiologiques

1.2.1. Animaux sensibles

Les jeunes agneaux sont les plus sensibles à l'infection, mais cette sensibilité diminue progressivement jusqu'à l'âge de 6 mois. L'immaturité du système immunitaire et l'abondance de cellules sensibles au virus chez le jeune pourraient expliquer cette constatation. La période d'incubation est longue, elle dure entre plusieurs mois et plusieurs années. Les animaux qui expriment des signes cliniques sont des animaux adultes âgés de 2 à 5 ans (BRUGERE PICOUX, 2004).

1.2.2. Situation épidémiologique et facteurs de risque

L'adénomatose pulmonaire connaît une répartition mondiale, à l'exception de l'Islande qui l'a éradiquée, de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. En Ecosse, des lésions ont été observées sur 20% de poumons d'ovins âgés de plus d'un an alors que les pertes par mortalité étaient de 2 à 10% par an (THIRY, 2007). L'importance de la maladie est difficile à évaluer notamment à cause d'une méconnaissance diagnostique.

L'adénomatose pulmonaire est reconnue en France mais non évaluée. Des cas ont été diagnostiqués à plusieurs reprises sur des brebis Manech et BascoBéarnaise en provenance du Pays basque, du Béarn et sur des brebis Lacaune venant du bassin de Roquefort (SCHELCHER *et al*. 1991). Aucune relation n'a pu être établie entre les facteurs raciaux, sexuels, individuels et la fréquence de la maladie.

1.2.3. Mode de transmission et limitation des pertes

La transmission de l'adénomatose pulmonaire chez les moutons est suspectée depuis près de deux siècles. Le premier rapport remonte à 1825, avec une lettre écrite par un fermier qui se plaignait de la perte d'un grand nombre de ses moutons. La maladie a été appelée «Jaagsiekte», après les mots afrikaans pour «chasse» (Jaag) et «maladie» (sieckte), pour décrire la détresse respiratoire observée chez un animal essoufflé d'être poursuivi (York D.F et Querat G.A (2003)). La première preuve d'une cause virale est venue de l'observation de particules de rétrovirus dans les poumons de moutons présentant des signes cliniques de cancer (Rai S.K *et al* (2001)), et a été clairement confirmée par l'induction expérimentale de la maladie par inoculation intratrachéale de particules virales avec une activité de transcriptase inverse (Ortin A *et al*(2004)), des fractions cytoplasmiques de cellules tumorales (Verwoerd D.W *et al* (1980) ; York D.F *et al* (1992)), ou des sécrétions pulmonaires (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)).

La maladie peut également être transmise efficacement aux chèvres par inoculation expérimentale (Verwoerd D.W et al (1980)). Le JSRV a été définitivement démontré comme l'agent étiologique de l'adénomatose pulmonaire par inoculation expérimentale de particules produites à partir d'un clone moléculaire du JSRV (Palmarini M *et al* (1999)).

L'adénomatose pulmonaire est présente sur tous les continents. Son incidence est difficile à évaluer en l'absence d'un outil de dépistage approprié. Le virus est transmis entre les animaux par contact étroit, principalement par le biais de particules aérosolisées. Les conditions de reproduction sont d'une importance capitale pour la dissémination du virus. La période d'incubation chez les animaux naturellement infectés varie entre 2 et 4 ans (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)), mais le cancer peut être diagnostiqué dès quelques mois après la naissance. La période d'incubation peut varier en fonction du type d'infection (infection expérimentale versus infection spontanée) et de l'âge des animaux (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003)). Il est intéressant de noter que l'injection de tissus tumoraux chez les agneaux nouveau-nés induit rapidement la maladie en 3 à 6 semaines (Palmarini M *et al* (1999)). Dans des conditions naturelles, le développement rapide de lésions tumorales chez les jeunes animaux suggère une plus grande sensibilité du poumon en développement au JSRV (Caporale M *et al* (2005)). Une transmission in utero au fœtus a été suggérée (Caporale M *et al* (2005)).

L'apparition de la maladie fait souvent suite à l'introduction de reproducteurs. De ce fait, les échanges commerciaux contribuent à disséminer la maladie. La transmission entre moutons se réalise sûrement par voie aérienne lors de toux ou lors d'écoulement du liquide de jetage. D'autres voies de contamination, comme le passage in utero, la mise-bas ou le lait ne sont pas à écarter. Dans les troupeaux atteints, les pertes économiques sont limitées par les réformes anticipées des ovins malades et les

mortalités (Schelcher et al., 1991).

1.2.4. Symptômes et évolution

L'adénomatose pulmonaire se révèle cliniquement sur le mouton adulte. Les signes apparaissent lorsque le volume des tumeurs devient suffisamment grand pour interférer avec les fonctions pulmonaires. Une détresse respiratoire survient lorsque les lésions sont bien installées. Le premier signe à apparaître est un essoufflement après un exercice forcé. L'animal a les narines dilatées et la bouche ouverte en polypnée. Une toux grasse et humide peut venir s'ajouter au tableau clinique avec des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux. (Figure n°1)



Figure n°1: Le test de la brouette (écoulement nasal abondant d'un liquide séreux clair lorsque l'animal est soulevé par les pattes arrière).



Figure n°2: A un stade avancé de la maladie, les animaux atteints excrètent un liquide séreux ou mousseux abondant le virus par les naseaux.

Ces mucosités sont parfois suffisamment abondantes pour s'écouler par les naseaux lorsque l'animal a la tête plus basse que le thorax. (Figure n°2)

Si on pend la brebis par les postérieurs, on peut parfois recueillir jusqu'à 200 ml de ce liquide. Ce signe appelé test de la brouette,

Bien qu'inconstant, est très évocateur de la maladie. L'auscultation pulmonaire révèle des crépitements dus à ces mucosités qui se surajoutent au renforcement des bruits respiratoires normaux. Ces râles sont parfois tellement intenses qu'ils s'entendent sans stéthoscope (SCHELCHER et al., 1991). L'animal perd l'appétit et maigrit. L'évolution de la maladie est apyrétique et s'étend sur 6 semaines à 6 mois.

Elle est souvent interrompue par un processus infectieux ou parasitaire. Que la brebis meure ou soit réformée, il faut identifier les lésions pour confirmer le diagnostic.

1.2.5. Pathogénie

Le rétrovirus est présent dans les tumeurs et les sécrétions pulmonaires. Il est transmis par contact étroit et prolongé via des aérosols virulents et emprunte la voie respiratoire. Les observations sur le terrain montrent que la surpopulation et de mauvaises conditions d'ambiance sont des facteurs favorisants.

Le JSRV induit la transformation de cellules épithéliales pulmonaires différenciées, les pneumocytes de type II dans les alvéoles et les cellules de Clara dans les bronchioles. L'ADN proviral est aussi détecté dans les tissus lymphoïdes, les macrophages alvéolaires et les cellules mononuclées sanguines, mais seuls les pneumocytes de type II et les cellules de Clara supportent la multiplication active du virus. Les tumeurs sont donc observées dans un seul organe, le poumon et dans les deux types cellulaires évoqués.

La symptomatologie apparaît à l'âge adulte, quand l'accumulation de zones tumorales détériorent la fonction respiratoire. Comme les pneumocytes de type II sécrètent et stockent le surfactant alvéolaire, leur multiplication augmente la sécrétion de fluide clair et muqueux abondant dans les voies respiratoires.

1.2.6. Lésions

Il est souvent difficile de distinguer l'adénomatose pulmonaire du maedi en phase terminale. Le recours à l'examen histopathologique est obligatoire. Le signe pathognomonique est l'accumulation de liquide clair et visqueux dans le tractus respiratoire. À l'autopsie, le poumon est à examiner. Il a souvent doublé de taille, l'empreinte des côtes est alors nettement visible, et son poids est 3 à 5 fois plus élevé que la normale, atteignant entre 1,2 et 1,8 kg. Les lésions précoces sont des nodules blancs de 1 à 30 mm qui s'étendent en région crânio-ventrale.



Figure n°1: Poumon du Mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.

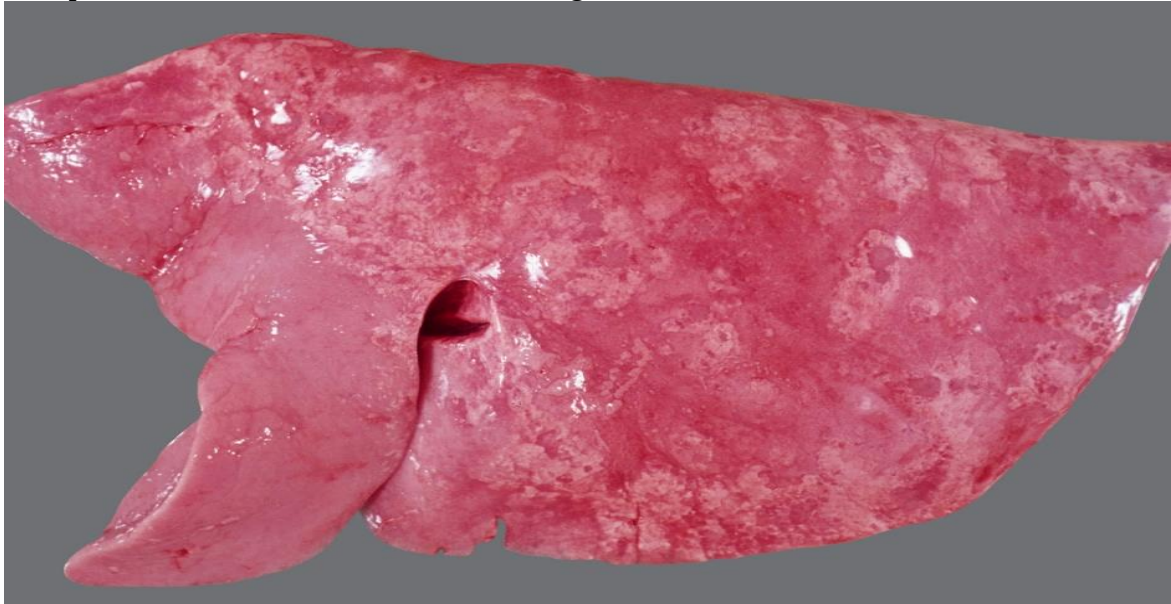


Figure n°2: Les poumons ne se dégonflent pas et sont tachetés de zones prolifératives qui fusionnent pour diffuser (rose pâle) avec des zones rouges d'atélectasie.

L'aspect miliaire de ces lésions permet de distinguer l'adénomatose du maedi. À l'examen histopathologique, les lésions sont de type adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire.

1.2.7. Diagnostic

L'examen clinique du malade permet en général de situer au poumon les troubles respiratoires et donc d'éliminer les affections des cavités nasales à l'origine d'un jetage comme l'adénome de la pituitaire ou l'œstrose (SCHELCHER et al 1991). Le test de la brouette est aussi un signe très révélateur.

Le diagnostic clinique doit être complété par des examens nécropsique et histopathologique après

une autopsie de l'animal atteint. Des lésions peuvent être retrouvées chez des animaux ne présentant pas de signes cliniques. L'examen histopathologique devient alors indispensable pour confirmer le diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire.

Il n'y a pas de réponse humorale vis-à-vis du rétrovirus, ce qui empêche le développement d'un test sérologique. Le diagnostic différentiel de l'adénomatose pulmonaire s'effectue avec les maladies cachectisantes avec troubles respiratoires : le maedi, la pneumonie atypique, une pneumonie chronique suppurative, une strongylose pulmonaire diffuse.

1.2.8. Prophylaxie

Aucun vaccin n'est disponible pour le moment. La prophylaxie est essentiellement sanitaire. Pour les troupeaux indemnes, il faut éviter toute introduction d'animal atteint en 44 contrôlant les vendeurs, en inspectant les poumons à l'abattoir et en inspectant les animaux âgés de 2 à 5 ans.

L'adénomatose pulmonaire est une maladie contagieuse due à un rétrovirus. Elle se caractérise par une longue période d'incubation, l'atteinte d'un seul organe (poumon) et une évolution chronique inexorablement mortelle. Le diagnostic se base sur un examen histopathologique et il n'existe aucun traitement.

La prophylaxie est sanitaire et repose sur un contrôle permanent de l'ensemble du troupeau.

2. L'adénocarcinome de la pituitaire ou cancer des sinus

L'adénocarcinome de la pituitaire a premièrement été décrit en France en 1955 et identifié dans la région de Saint-Affrique (bassin du Roquefort – Sud Aveyron) en 1969 sur plusieurs troupeaux. Également appelée tumeur nasale enzootique ou cancer des sinus, cette affection est à l'origine d'une sinusite chronique contagieuse d'évolution mortelle (PONCELET, 2006).

2.1. Étiologie

Cette affection transmissible est aussi due à un rétrovirus de type D (ENAV) appartenant au genre Betaretrovirus (THIRY, 2007). Il est très proche du virus responsable de l'adénomatose pulmonaire (JSRV) évoquée précédemment. Ces virus ont en commun d'induire des tumeurs soit au niveau de la muqueuse pituitaire recouvrant les sinus nasaux (ENAV), soit au niveau des poumons (JSRV).

2.2. Caractéristiques épidémiologiques

2.2.1. Circonstances d'apparition et animaux sensibles

Dans la plupart des cas, la maladie apparaît dans le cheptel suite à l'introduction d'un animal porteur du rétrovirus et notamment le béliet. Elle évolue de manière sporadique avec 1 à 3 cas par an. Dans

certaines situations, 10% du troupeau peut être affecté en un an (THIRY, 2007).

Les brebis adultes âgées de 4 à 6 ans sont atteintes en premier, suivies par les agnelles de moins d'un an. Ce phénomène signe une aggravation de la maladie avec de forts taux de mortalité pendant quelques années. Après un pic de cas cliniques, la maladie régresse pour atteindre un taux de prévalence de 1 à 2% par an.

2.2.2. Situation épidémiologique et facteurs de risque

Cette affection commune aux ovins et aux caprins a été décrite en Europe, en Afrique, en Amérique du Nord et du Sud. En France, elle est surtout rencontrée dans le Sud Aveyron, une région de forte concentration ovine avec plus de 850 000 brebis mères.

Parmi les facteurs de risque, l'infestation par les oestres pourrait jouer un rôle par l'action immunodépressive locale et irritative des parasites. Il n'existe pas de prédisposition génétique ou raciale pour cette maladie.

2.3. Symptômes et évolution

Le premier signe de la maladie est une rhinite accompagnée d'un jetage séreux, très rarement séro-hémorragique (présence d'un filet de sang), uni ou bilatéral, sans hyperthermie (BRUGERE-PICOUX, 2004).

Les signes s'intensifient : la quantité de jetage augmente, le mouton a le « nez mouillé » en permanence. Les difficultés respiratoires dues à l'envahissement des sinus par la tumeur s'aggravent. Un bruit de gêne respiratoire nasale se fait entendre, accompagné de dyspnée, d'un amaigrissement, d'une chute brutale de lactation. Il peut y avoir dans de rares cas une déformation frontale et/ou une protrusion de l'œil ou des yeux, ou même une protrusion de la tumeur par les narines. L'animal s'amaigrit et finit par mourir en quelques semaines (3 semaines à 9 mois) le plus souvent de complications bactériennes ou de toxémie (HESKIA, 2011).

2.4. Lésions

À l'autopsie, une simple résection de la paroi nasale suffit à mettre en évidence la tumeur qui est souvent unilatérale et plus ou moins envahissante. La tumeur est un adénocarcinome de la muqueuse pituitaire qui tapisse les cornets dans la région rétrobulbaire. La muqueuse atteinte est fortement congestionnée.

2.5. Diagnostic

En l'absence de diagnostic de laboratoire (pas de réponse sérologique développée envers le virus,

isolement de celui-ci très difficile), seul le diagnostic clinique ou nécropsique permet d'identifier le cancer des sinus. Le diagnostic de certitude se fait à l'autopsie ou à l'abattoir : la résection de la paroi nasale permet la mise en évidence au niveau des sinus ou des cornets de :

- La vive congestion : sinusite infectieuse ; - Larves d'oestres : œstrose ;
- La tumeur (végétation molle, rouge brun, très vascularisée, fragile, friable et difficile à extraire complètement) : cancer des sinus. Le diagnostic différentiel de cette maladie se fait avec les sinusites infectieuses dont l'évolution est bénigne et spontanée (jetage séreux au début puis mucopurulent en quelques jours) et avec l'œstrose que nous traiterons plus loin (HESKIA, 2011).

L'adénocarcinome de la pituitaire est une maladie due à un rétrovirus qui affecte les moutons adultes et provoque de graves troubles respiratoires suite au développement de la tumeur dans les sinus. Le diagnostic se fait à l'autopsie ou à l'abattoir et il n'existe aucun traitement.

3. Particularités des poumons chez les ovines

3.1 Anatomie

BARONE définit, en 1976, les poumons comme étant des organes essentiels de la respiration dans lesquels s'effectue l'hématose. Ils sont au nombre de deux, un droit et un gauche. Chacun d'eux est entièrement entouré d'une séreuse particulière ou plèvre à travers laquelle il se moule sur les parois et les autres organes de la cavité thoracique. Il est appendu au médiastin, cloison formée par l'adossement des deux plèvres pariétales sur le médian.

3.2. Caractères physiques

A. couleur

Chez les petits ruminants comme chez les bovins en général, les poumons ont une coloration rose. Cette teinte est légèrement différente tendant vers une coloration orangée chez les petits ruminants. Toutefois, les poumons sont plus orangés que rosés chez le mouton que chez la chèvre. Cette coloration varie selon:

- L'âge de l'animal (fœtus, jeunes, adultes) ;
- Le degré d'insufflation des poumons et l'accumulation de sang pendant les phases de respiration ;
- L'état pathologique de l'animal.

B. Consistance

Les poumons sont mous et spongieux. Cette consistance porte à croire qu'ils peuvent facilement se déchirer. Il n'en est rien car le tissu pulmonaire est pourtant très résistant et ne se déchire que très difficilement. En effet, en dehors des atteintes pathologiques, de fortes pressions

sont nécessaires pour provoquer la rupture des parois alvéolaires.

Le passage de très fines bulles d'air dans la trame conjonctive (emphysème pulmonaire) modifie alors les caractères du tissu pulmonaire, qui semble perdre son élasticité et crépite finement sous le doigt.

L'élasticité de ce tissu est très remarquable. C'est elle qui provoque:

- ❖ L'affaissement immédiat (collapsus) de l'organe dès que la poitrine a été ouverte (pneumothorax).
- ❖ La rétraction du poumon isolé, lorsque celui-ci est libéré après une insufflation.
- ❖ Cette élasticité permet le jeu des poumons au cours des mouvements respiratoires.
- ❖ L'action de ventouse exercée par cet organe sur le diaphragme qui se trouve toujours fortement tendu tant que le thorax reste hermétiquement fermé c-à-d :

Le poids est, comme celui du foie et de la rate, très variable d'un sujet à l'autre et surtout selon les conditions d'examen. Ces organes sont en effet très exposés à la surcharge sanguine, qui augmente leur poids de façon notable. Le simple phénomène d'hypostase peut modifier la prédominance pondérale d'un poumon sur l'autre, pour peu que l'animal n'ait pas été saigné complètement. La saignée s'accompagne en effet d'une importante réduction de la masse sanguine des poumons qui deviennent beaucoup plus légers dans ces conditions. Les variations spécifiques sont liées à celles de la capacité thoracique (BARONE, 1976).

Par exemple, les poumons des bovins sont moins volumineux que ceux des solipèdes : ils pèsent 3 Kg à 3,50 kg chez le bœuf contre 250 à 300g chez les petits ruminants. Ils en diffèrent encore par leur conformation et leurs caractères physiques (BRESSOU C, 1978).

C. densité

La densité des poumons avoisine 0,5. Dans le cas général, elle est faible du fait de l'air présent dans les alvéoles ; ce qui entraîne la flottaison sur l'eau du tissu pulmonaire.

C'est seulement chez le fœtus que le poumon est plus dense que l'eau (1,06 en moyenne) et il ne devient plus léger que si on l'insuffle. Ce caractère est aisément utilisable en médecine légale pour savoir si un nouveau-né a ou non respiré (docimasie pulmonaire hydrostatique) (BARONE, 1976).

3.3. Lobation des poumons

Les poumons sont découpés en lobes par des fissures ou scissures inter lobulaires. Chaque lobe est organisé autour d'une bronche lobaire propre. Il y a donc fondamentalement deux lobes, l'un crânial et l'autre caudal.

3.4. Moyens de fixité et Topographie

Chaque poumon est uni au médiastin par son pédicule broncho-vasculaire ou racine et par un ligament propre. La racine du poumon est formée par la bronche principale et le volumineux faisceau vasculo-nerveux qui pénètrent avec elle dans le hile.

Le ligament pulmonaire n'est autre que le méso qui met en et celle du poumon. Il est étroit et allongé (BARONE, 1976).

3.5 Séreuse

C'est le feuillet viscéral de la plèvre, composé sur la face profonde d'un mince épithélium, d'une couche conjonctive où on voit superficiellement les fibres élastiques et en profondeur, les fibres de collagènes anastomosées. Cette couche conjonctive est très épaisse chez les ruminants. Elle recouvre chaque lobe et envoie en profondeur les cloisons et les travées subdivisant le parenchyme (BARONE, 1976).

3.6 Lobule pulmonaire

Le parenchyme pulmonaire est subdivisé en plusieurs lobules pulmonaires constituant chacun une entité anatomique bien individualisée de quelques centimètres cubes à quelques millimètres cubes selon la taille de l'espèce. Les lobules superficiels ont une forme pyramidale, tandis que les plus profonds ont la forme d'un polyèdre irrégulier. Chaque lobule est appendu à une bronchiole supra lobulaire qui est accompagnée de deux artérioles dont l'une est issue de l'artère pulmonaire (rameau lobulaire de l'artère pulmonaire) et l'autre provenant de l'artère bronchique (rameau lobulaire de l'artère bronchique) plus grêle. Ces conduits se prolongent dans l'axe du lobule (bronchiole et artère intra-lobulaires) et se terminent à peu près à mi-hauteur de celui-ci par bifurcation. Dans son trajet, la bronche a émis, de même que les artérioles, plusieurs collatérales, ordinairement deux ou trois, parfois quatre. Chacune des branches collatérales ou terminales se divise à son tour en deux rameaux plus ou moins égaux, qui se subdivisent une ou plusieurs fois de suite, jusqu'à donner un total d'une cinquantaine à une centaine de bronchioles terminales, dont chacune, accompagnée de ses artérioles, porte un bouquet de bronchioles respiratoires desservant de nombreux alvéoles.

Les bronchioles intralobulaires sont, contrairement aux bronchioles supralobulaires, complètement dépourvues de cartilage et de glandes. Chacune d'elles est constituée, en allant de la lumière vers la périphérie, par les couches suivantes : une muqueuse à épithélium cubique soutenu par une *propria mucosae* réduite, une couche de fibres élastiques longitudinales formant un réseau à mailles très allongées, une couche de fibres musculaires lisses irrégulières mais à orientation générale circulaire, enfin, une adventice conjunctivo-élastique dont les éléments sont continus avec ceux du

parenchyme pulmonaire (BARONE, 1976).

3.7. Formations sublobulaires

La bronchiole terminale de chaque sublobule donne naissance aux bronchioles respiratoires qui à leur tour donne naissance aux conduits alvéolaires qui portent des saccules ou sacs alvéolaires (KOLB E. 1975).

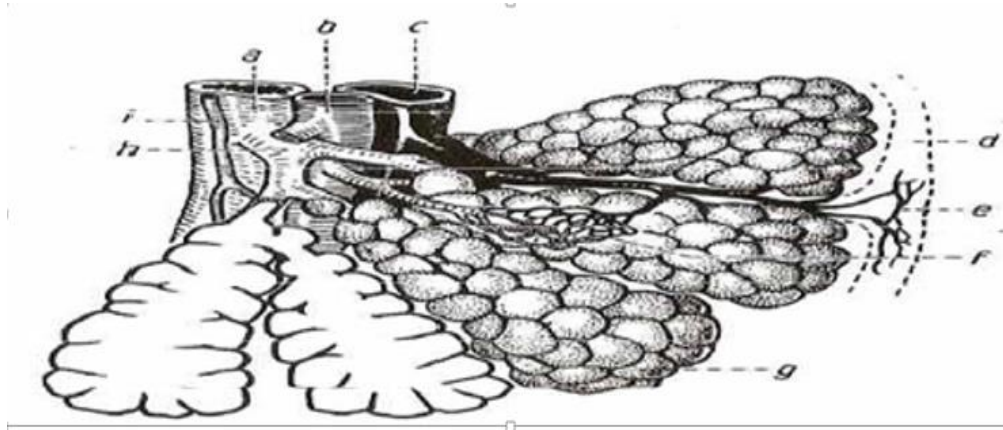


Figure n°3: Schéma d'un acinus pulmonaire a bronchiole terminale, b branche de l'artère pulmonaire, c rameau de la veine pulmonaire, d plèvres, e réseau capillaire sous-pleural, f réseau capillaire respiratoire, g sacs alvéolaires, h bronchiole respiratoire, i artères bronchique (KOLB E. 1975).

3.8. Structure des alvéoles pulmonaires

Trois formations caractérisent la paroi de ces cavités : l'épithélium respiratoire, les septums intervalvéolaires et le réseau de l'hématose. Le diamètre d'un alvéole est compris entre 0,150 ,5mm (KOLB E. 1975).

La structure alvéolaire représente une surface d'échanges considérable constituée par une barrière mince et continue (0,2 à 0,5 μm d'épaisseur) qui comprend le film tensioactif de surfactant, inactive la sérotonine, la noradrénaline et la bradykinine, et transforme l'angiotensine I en son dérivé biologiquement actif, l'angiotensine II. Les cellules de CLARA avec leurs oxydases liées aux cytochromes P450, auraient un rôle detoxificateur.

Les échanges gazeux s'effectuent au niveau des alvéoles pulmonaires par diffusion passive des gaz (le dioxygène ou O_2 et le dioxyde de carbone ou gaz carbonique ou Co_2) à travers la barrière alvéolo-capillaire. Du fait des différences de pression qui y règnent, le Co_2 diffuse du sang vers les alvéoles pulmonaires et l' O_2 des alvéoles vers le sang.

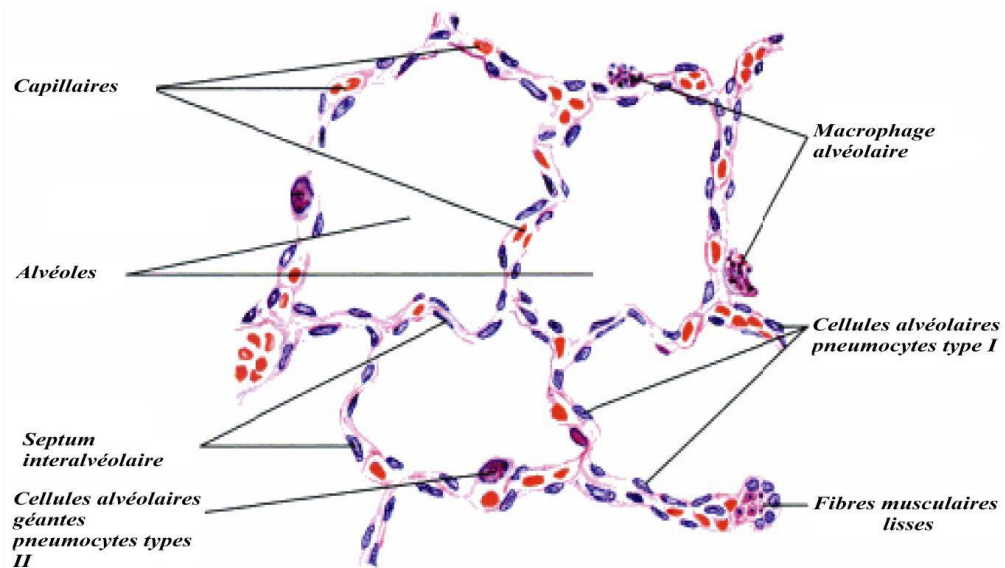


Figure 4: Parois alvéolaires et cellules alvéolaires (Eroschenko., 2008)

3.8.1 L'épithélium respiratoire

C'est un épithélium très mince composé de deux types de cellules. Le premier type comprend les alvéolocytaires respiratoires ou pneumocytes de type I, plus nombreuses, très plates, très larges et étalées en une seule couche et contenant chacun un noyau ovalaire. Ils jouent un rôle de phagocytose et d'échange gazeux par diffusion (barrière alvéolaire).

Le second type de cellules, moins nombreuses, moins étalées et plus épaisses, est composé de gros alvéolocytaires, ou pneumocytes de type II qui sécrètent un surfactant fluide empêchant le collapsus lors de l'expiration. Ces alvéolocytaires jouent également un rôle de phagocytose.

Les cellules de Clara (cellules sécrétrices) trouvées sur l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire dérivent comme les pneumocytes de type II des BASC (Bronchioloalveolar stem cell), cellules souches localisées à la limite entre les bronchioles et les alvéoles pulmonaires. Elles sécrèteraient le surfactant (une lipoprotéine) grâce à leurs phospholipases (Bai J *et al* 1999).

3.8.2 Les septums interalvéolaire

Ce sont des supports du réseau capillaire et de l'épithélium respiratoire constitués d'un lacs de fibres pré collagènes et de collagènes et des fibres élastiques. L'épithélium alvéolaire repose sur une trame délicate de fibres de collagènes et élastiques, elle-même directement en contact avec l'endothélium du réseau capillaire pulmonaire. Les échanges gazeux entre l'air alvéolaire et le sang capillaire se font à travers ces minces couches tissulaires (KOLB E. 1975).

3.8.3 Le réseau de l'hématose

Il est fait de lacis de capillaire grêles et de petit calibre par lesquels passent les globules rouges du sang.

4. Vaisseaux et nerfs

4.1 Les vaisseaux

Les poumons sont très riches en vaisseaux et ceux-ci se distinguent en deux catégories. Les vaisseaux de la grande circulation, de gros calibre, qui sont aussi qualifiés de vaisseaux de l'hématose et jouant un rôle fonctionnel : ce sont les artères et veines pulmonaires. La deuxième catégorie de vaisseaux appartient à la petite circulation. Elle est formée des artères et veines bronchiques qui jouent un rôle nourricier.

Les veines pulmonaires et les veines bronchiques sont riches en fibres de réticuline, collagènes et élastiques ; tandis que les artères pulmonaires et bronchiques sont constituées de fibres élastiques.

A côté de ces deux catégories de vaisseaux, on trouve les vaisseaux lymphatiques avec deux sous unités (les lymphatiques superficiels et les lymphatiques profonds). Ils assurent le drainage lymphatique des poumons.

4.2 Les nerfs

Les nerfs des poumons sont issus du nerf vague et du nerf sympathique. Sur la face dorsale de la bronche principale, se trouvent les rameaux des nerfs vagues (KOLB E. 1975).

5. Le système lymphoïde

C'est un riche ensemble de tissu tantôt diffus dans l'organisme et soit individualisé en organes bien identifiés sur le plan anatomique. C'est dans ce système qu'on classe le tissu lymphoïde diffus situé à la périphérie des voies aérophores extra et intra-pulmonaires de la muqueuse respiratoire. Ce tissu produit les follicules lymphoïdes producteurs des lymphocytes (cellules lymphoïdes mûres).

6. Tropisme JSRV

Le JSRV est unique parmi les rétrovirus en ce qu'il induit la transformation de cellules épithéliales pulmonaires différenciées, c'est-à-dire des pneumocytes de type II (également appelés cellules alvéolaires de type II) dans les alvéoles et des cellules Clara dans les bronchioles. Les tumeurs se produisent exclusivement dans le poumon du mouton, à la suite de la réplication sélective du JSRV dans ces deux types de cellules démontrée par la détection de la protéine virale uniquement dans les cellules tumorales

et leurs cellules épithéliales voisines (Palmarini M *et al* (1996) ; Rosati S *et al* (2000) Pathol (2004) ; Sharp J.M *et al* (1986)). Cependant, le JSRV peut infecter différents types de cellules *in vitro*, avec un tropisme cellulaire plus important. Par conséquent, les lignées cellulaires ovines issues de divers tissus peuvent être infectées *in vitro* par le JSRV, mais la production virale reste faible (Palmarini M *et al* (2000)). La présence d'ADN viral peut être démontrée chez les animaux infectés naturellement dans les tissus lymphoïdes, les macrophages alvéolaires et les cellules mononucléaires du sang périphérique telles que monocytes ou lymphocytes B et T.

L'enveloppe virale et les régions LTR sont des déterminants essentiels du tropisme et de l'expression des rétrovirus. Situées à la surface de la particule virale, les glycoprotéines de surface (SU) interagissent spécifiquement avec les récepteurs cellulaires, permettant l'entrée du virus dans la cellule. Il est maintenant bien établi que Hyal2 (hyaluronidase 2) est le récepteur cellulaire du JSRV (Fig. 3) chez le mouton (Salvatori D *et al* (2004)). Hyal2 est un membre de la famille des hyaluronoglucosaminidases, des enzymes qui dégradent les acides hyaluroniques de la matrice extracellulaire des vertébrés. Hyal2 ne montre qu'une faible activité hyaluronidase par rapport à d'autres protéines de la même famille. Hyal2, un récepteur de la surface cellulaire ancré au glycosylphosphatidylinositol (GPI), est exprimé de manière omniprésente dans les tissus humains et murins (De las Heras M *et al* (2003)). Hyal2 agit également comme un récepteur cellulaire pour ENTV (Dirks C *et al* (2002)), le bétarétrovirus apparenté qui induit des tumeurs nasales. Une expression ubiquitaire de Hyal2 est attendue chez les moutons, conformément à la capacité du JSRV à infecter différents types de cellules. Le JSRV peut ainsi être capable de pénétrer dans différentes cellules via son récepteur omniprésent (Palmarini M *et al* (1999) ; Palmarini M *et al* (2000)), mais sa réplication active est limitée aux cellules épithéliales bronchioloalvéolaires (restriction du tropisme). En effet, l'infection productive est strictement contrôlée au niveau cellulaire et moléculaire. Le LTR rétroviral contient le promoteur viral et les éléments amplificateurs qui interagissent avec les facteurs de transcription cellulaire ; ils sont spécifiquement activés dans les cellules exprimant des facteurs de transcription qui se lient aux régions activatrices. La restriction de l'expression du JSRV aux cellules épithéliales pulmonaires est largement due à sa spécificité transcriptionnelle LTR (Palmarini M *et al* (2000)).

Les promoteurs de gènes spécifiques des pneumocytes de type II ou des cellules de Clara, tels que les protéines tensioactives SP-A, SP-B, SP-C, SP-D et CCSP (Clara Cell Secretory Protein ou CC10) partagent différents éléments régulateurs. JSRV LTR possède plusieurs sites de liaison pour les facteurs de transcription. Parmi ceux-ci, le HNF-3 (Hepatocyte Nuclear Factor 3) un facteur impliqué dans la régulation de l'expression du surfactant qui régule l'expression du virus exogène LTR (Palmarini M., *et al* (2000)).

7. Techniques de diagnostic

Actuellement, le diagnostic d'OPA repose sur des investigations cliniques et pathologiques, bien que la réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) offre des possibilités pour un diagnostic ante mortem au niveau du troupeau. Dans les troupeaux où la maladie est suspectée, sa présence doit être, au moins une fois, confirmée par l'examen histopathologique du tissu pulmonaire atteint. Pour un tel examen, il est impératif de partir d'échantillons issus de plusieurs localisations affectées et, si possible, provenant de plus d'un animal. En effet, une pneumonie secondaire bactérienne, pouvant être la cause immédiate de la mort, masque souvent les lésions (à la fois macro et microscopiques) de la maladie primaire. En absence d'épreuves sérologiques spécifiques, pouvant être utilisées pour diagnostiquer l'OPA sur l'animal vivant, le contrôle de la maladie repose sur des inspections régulières des troupeaux et sur une élimination rapide des cas suspects, ainsi que de leur descendance s'il s'agit de brebis.

7.1 Identification de l'agent pathogène

Bien que l'herpès virus ovin 1 (OvHV-1) n'ait été isolé exclusivement que de tumeurs d'OPA, ni les études épidémiologiques ni les infections expérimentales n'ont pu apporter la preuve de son rôle dans l'étiologie de l'OPA. L'herpès virus ovin 2 (OvHV-2) est l'herpès virus responsable de la fièvre catarrhale maligne du mouton et n'a jamais été relié à l'OPA.

L'existence de rétrovirus associés à l'OPA est reconnue depuis plusieurs années. Des lentivirus ovins ont été isolés à maintes occasions, mais ces virus n'ont pas de rôle étiologique dans l'OPA.

Pendant de nombreuses années, l'impossibilité de cultiver le JSRV, et l'absence d'anticorps anti-virus chez les moutons atteints, ont empêché de confirmer que ce virus est bien l'agent étiologique. Cependant, les techniques de biologie moléculaire ont apporté un progrès décisif, en particulier le clonage et le séquençage du génome de 7,5 kb de JSRV, après purification des virions à partir de lavages pulmonaires de moutons naturellement infectés (YORK D.F et al (1992)). Le JSRV a été classifié comme un bêta-retrovirus en raison de son organisation génétique et de ses protéines de structure. Bien que les gènes clonés du JSRV, utilisés comme sondes en hybridation, aient révélé une gamme de séquences endogènes homologues dans le génome de moutons à la fois sains et atteints d'OPA (YORK D.F et al (1992)), Le JSRV est clairement exogène et associé exclusivement à l'OPA (PALMARINI M *et al* (1999)). Le JSRV est détecté de façon constante dans le liquide pulmonaire, la tumeur, les cellules mononuclées du sang périphérique et les tissus lymphoïdes des moutons atteints d'OPA, et des partenaires au contact sans signe clinique ; ce virus n'a jamais été détecté chez les moutons de troupeaux non atteints ou sans historique de tumeur. Des clones proviraux entiers du JSRV ont été obtenus à partir d'ADN de tumeur d'OPA. Les particules de virus JSRV, préparées à partir de ces clones par transfection provisoire d'une lignée cellulaire,

ont été utilisées pour l'inoculation intra- trachéale d'agneaux nouveau-nés. Une tumeur d'OPA a été induite chez des agneaux, démontrant ainsi que le JSRV est l'agent causal de l'OPA (GONZALEZ L et al 1993, SALVATORI D et al 2004).

Le génome du mouton contient de nombreuses copies des séquences endogènes virales qui sont étroitement apparentées au JSRV. Bien qu'elles ne soient pas impliquées dans l'étiologie de l'OPA, l'expression de ces séquences chez le fœtus pourrait, en induisant une tolérance, jouer un rôle dans l'absence apparente de réponse immunitaire de la part des animaux adultes envers le JSRV exogène (SALVATORI D 2005).

7.1.1 Inoculation à l'animal

L'OPA ne peut être transmise à aucun animal de laboratoire, mais peut être transmise au mouton avec du matériel contenant le JSRV, tel que des homogénats de tumeur, du liquide pulmonaire acellulaire concentré provenant de cas naturels d'OPA, ou des virus produits à partir de clones moléculaires. Après inoculation expérimentale de moutons adultes, la maladie clinique ne se développe qu'après plusieurs mois ou plusieurs années. En revanche, une infection par le JSRV est obtenue dans 100 % des cas lors d'inoculation similaire d'agneaux âgés de 1 à 6 mois, et une grande partie de ces agneaux développe une maladie clinique (62- 90 %) et des lésions (87-100 %) (SALVATORI D *et al* (2004). Actuellement, il n'existe aucune méthode pratique d'inoculation à l'animal pour le diagnostic de l'OPA.

Partie II: Matériel et méthodes

Partie II : Matériel et méthodes

1. Matériel et produits de laboratoire

1.1 Les animaux

L'animal utilisé pour effectuer ce travail était :

Un mouton âgé de 48 mois issu d'un élevage privé familial dans la région de Khemis El Khechna (wilaya de Boumerdès) situé à 30 km à l'est d'Alger.

Le mouton de rase local destiné à la reproduction est élevé dans une ferme d'élevage de troupeaux de moutons et recevant une ration alimentaire à base de concentrée et de foin.

L'examen clinique du mouton a révélé cliniquement une détresse respiratoire, une toux humide avec des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux.

En post-mortem, les observations macroscopiques ont révélé une pneumonie interstitielle chronique : le poumon est hypertrophié, ferme et contient des lésions tumorales. Ils ont une consistance de caoutchouc mousse

1.2 Les prélèvements

L'ensemble des prélèvements pour les analyses histologiques et immunohistologiques ont été réalisés dans l'heure suivant le sacrifice.

Dans cette étude, une pièce anatomique d'un poumon d'un mouton adulte, a nécessité des lames de scalpel et des flacons de formol à 10% tamponné à la neutralité.

2. Mode opératoire

2.1. La fixation

Le fixateur formaldéhyde à 10% assure conservation optimale de la morphologie cellulaire. Les pièces anatomiques ont été mis dans le formaldéhyde à 10%, il permet de durcir l'échantillon sans l'abimer. Après une semaine de fixation, un petit fragment de 5 cm d'épaisseur sera mis dans une cassettes fermées perforées et bien numérotées au crayon par la suite tous les prélèvements vont subir l'étape de la circulation. Les prélèvements sont conservés à température ambiante.

2.2. La circulation

Elle est constituée de trois étapes : la déshydratation ; l'éclaircissement et l'impregnation.

2.2.1. La deshydratation

Comme la paraffine n'est pas miscible à l'eau, les échantillons doivent être alors complètement déshydratés avant l'inclusion dans la paraffine. Cette dernière n'est pas non plus soluble dans l'alcool utilisé pour la déshydratation. On assiste donc à une substitution par le xylène. La déshydratation se fait grâce à un automate qui fait immerger les échantillons dans des bains d'éthanol à concentration croissante (70, 90 et 100 %), puis dans des bains de xylène qui constitue un agent éclaircissant donnant au tissu une certaine transparence. Le xylène s'évapore à partir des pièces anatomiques préalablement mises dans l'étuve à 60°C, pendant 12 heures.

Elle est consiste a immerger les prelevements contenus dans les cassettes dans l'éthanol à concentration croissante (70%, 90%, 100%) pour ne pas détériorer les tissus. L'éthanol a pour role d'éliminer le fixateur (le formol) et de pénétrer dans les tissus tout en chassant l'eau deux bains d'une heure chacun , pour chaque concentration→durée totale 6h.

2.2.2. Eclaircissement

Les cassettes sont mise en ensuite dans le toluène qui est un agent eclaircissant en remplaçant l'éthanol dans les tissus et rendre ces dernieres transparents car il laisse la place a la paraffine. 4 bains de toluène de deux heurs chacun →duree totale 8 h.

2.2.3. Enrobage et le blocage

C'est l'inclusion définitive des prélèvements dans un moule en acier inoxydable permettant l'obtention d'un bloc. Un distributeur de paraffine (à 58°C) d'où s'écoule la paraffine liquide et une plaque froide. Dans un moule en verse un petite quantite de paraffine liquide, la pièce à inclure est déposée sur sa surface de coupe das le moule. On ouvre le moule par la meme cassette qui va servir de support au bloc et la paraffine est reversée sur la cassette afin que'elle adhère à la pièce. En fin le moule est mis sur la plaque froide de la machine pour que la paraffine durcisse pendant au moins 20 min.

2.2.4. La microtomie

Le bloc est monté dans le porte-bloc du microtome et immobilisé grace à la vis de bocage. Les coupes sont obtenues par passage régulier de la pièce à couper devant la rasoir du microtome Leica®. La micrtomie produit des séries de coupes reliées entres elles sous formes de ruban de très faible épaisseur (4 µm) à partir des blocs refroidis sur une plaque à -7°C. Les coupes sont étalées sur des lames grâce à un bain marie à 37°C. (Figure 7).



Figure 7: A, Monter le bloc dans le porte-bloc du microtome et la réalisation de la coupe ; B, étalement de la coupe sur la surface de l'eau du bain marie.

2.2.5. Confection des lames:

2.2.5.1. Etalement

Les coupes sont posées à la surface d'un bain marie, pour la récupérer sur une lame.

2.2.5.2. Collage et séchage

Les coupes sont repechées à l'aide d'une lame de verre porte-objet sur laquelle le numéro d'identification du bloc est gravé avec un crayon diamant. On egoutte l'excédent de l'eau sous la coupe avant le séchage et puis on les mets sur la palatine chauffante à 65°C pendant 10min.

2.2 5.3. Déparaffinage

On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans les bains de toluène afin de dissoudre la paraffine. Le premier bain dans la toluène pendant 5 min et le deuxième bain dans la toluène pendant 7 min.

2.2.5.4. Hydratation

On effectue ensuite une réhydratation qui a pour objectif de retirer le toluène dans le tissu et le remplacer par l'eau. On passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant :

- le premier bain dans l'alcool à 100° pendant 1 min
- le deuxième bain dans l'alcool à 90° pendant 1min
- le troisième bain dans l'alcool à 70° pendant 1min

2.2.5.5. Coloration des lames

Cependant, pour que l'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine:

- Un bain de 46 sec dans l'ématéine.
- Rinçage dans trois bains dans l'eau pendant 1min chacun.
- Et enfin la coloration à l'éosine pendant 3min et 30 sec.

2.2.5.6. Déshydratation

On passe les lames dans 3 bains d'alcool de degré décroissant (de 100°-90°-70°) afin d'enlever complètement l'eau des tissus:

- Déparaffinage dans le toluène.
- Hydratation dans un bain de l'éthanol 70° pendant 30 secs.
- Un bain d'alcool à 90° pendant 30 secs.
- Et enfin un passage dans deux bains d'alcool à 100° pendant 1min chacun.

2.2.5.7. Eclaircissement

Deux bains de toluène de 5 minutes

2.2.5.8. Montage

Le montage représente la dernière étape de la préparation des lames pour observation en microscopie optique. Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique afin de préserver la préparation.. On met quelques gouttes de résine (Eukitt®) sur toute la surface de la lamelle et on couvre la lame. Après séchage, les lames prêtent à être observées au microscope optique.

2.2.6.7. Examen des lames et l'obtention des photos

La dernière étape, phase d'interprétation a consisté à réaliser une observation histologique. La lecture des lames histologiques a été réalisée avec un microscope couplé à un appareil photo numérique équipé d'objectifs au grossissement ($\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ et $\times 100$ à immersion). Le format numérique d'acquisition des photos est le format jpeg (Joint Photographic Expert Group).

Partie III: Résultats et discussion

Partie III: Résultats et discussion

Chapitre I : Résultats

1. Analyses macroscopiques :

L'examen macroscopique (un examen à l'œil nu) d'un poumon lésé a révélé une fibrose extensive et une l'accumulation de liquide clair et visqueux dans le tractus respiratoire : le poumon est hypertrophié, de consistance caoutchouc mousse et contient des nodules mous de 1 mm qui s'étendent en direction crânio-ventrale à localisation lobaire.

2. Les Résultats de l'examen histologique :

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente de cancer bronchopulmonaire. Le diagnostic clinique doit être complété par un examen histopathologique après le sacrifice de l'animal atteint. L'examen histopathologique devient alors indispensable pour établir le diagnostic de l'adénocarcinome pulmonaire.

Le diagnostic repose sur l'évaluation histologique de l'extension (locale ou envahissement parfois profond) des tumeurs épithéliales malignes du poumon.

Il permet, par l'analyse précise du type d'atteinte histologique, de distinguer les différentes pneumopathies entre elles.

En effet, il est important d'attester la présence ou l'absence des proliférations papilliformes dans les alvéoles, qui nous orientent vers une étiologie précise (prolifération tumorale carcinomateuse).

L'étude histologique révèle l'apparition des lésions caractérisées par l'invasion tumorale, des pneumocytes de type II (ou cellules alvéolaires), qui sécrètent le surfactant alvéolaire. Ce dernier est un liquide visqueux, qui réduisant la tension superficielle de surface des alvéoles, empêche l'alvéole de se collaber.

Chez l'animal infecté, la prolifération des tumeurs malignes épithéliales et leurs multiplications dans les alvéoles est responsable de l'écoulement nasal.

Dans les cas avancés, la prolifération tumorale des cellules de Clara des bronchioles terminales peuvent être signalée.

L'observation des coupes histologiques montre des cellules tumorales cuboïdales remplacent les cellules alvéolaires et forment parfois des proliférations papilliformes qui se projettent dans les alvéoles. On retrouve quelques foyers d'infiltrats lymphoïdes périvasculaires, péribronchiolaires, ce qui correspondant à une réponse inflammatoire exagérée (surtout à lymphocytes et plasmocytes).

La prolifération tumorale carcinomateuse faite de structures tubulaires bordées par des cellules polygonales aux noyaux irréguliers; sont entourés par un cytoplasme parfois éosinophile.

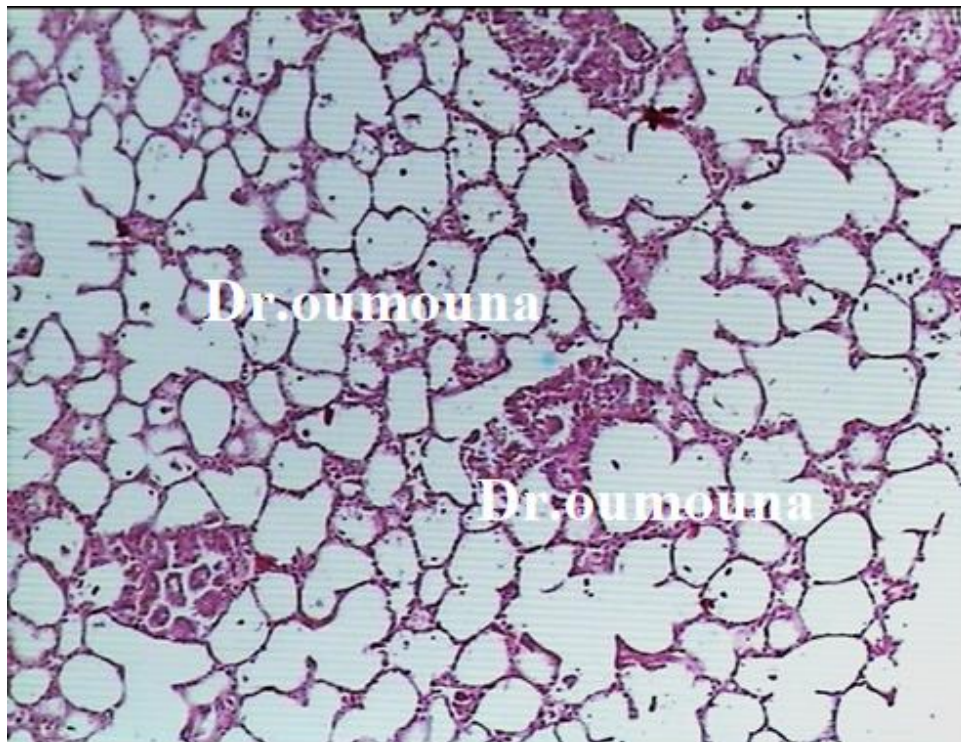


Figure n°8 : Aspect histologique de l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) : une lésion légère «dysplasique» précancéreuse, précurseur d'un adénocarcinome ; l'architecture pulmonaire intacte sans invasion stromale. (40 x) (Dr M.Oumouna)

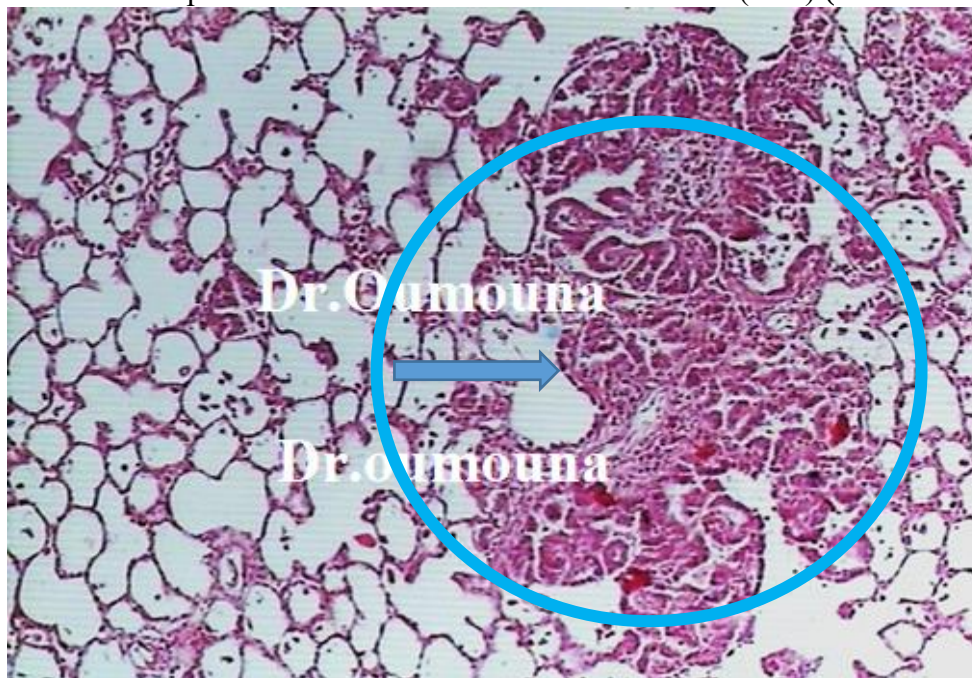


Figure n°9 : Adénocarcinome avec invasion minimale (AIM); cellules pneumonocytaires II peu/modérément atypiques le long des cloisons alvéolaires peu modifiées, à la périphérie ; on observe quelques structures tubulaires et papillaires. (40 x) (Dr M.Oumouna)

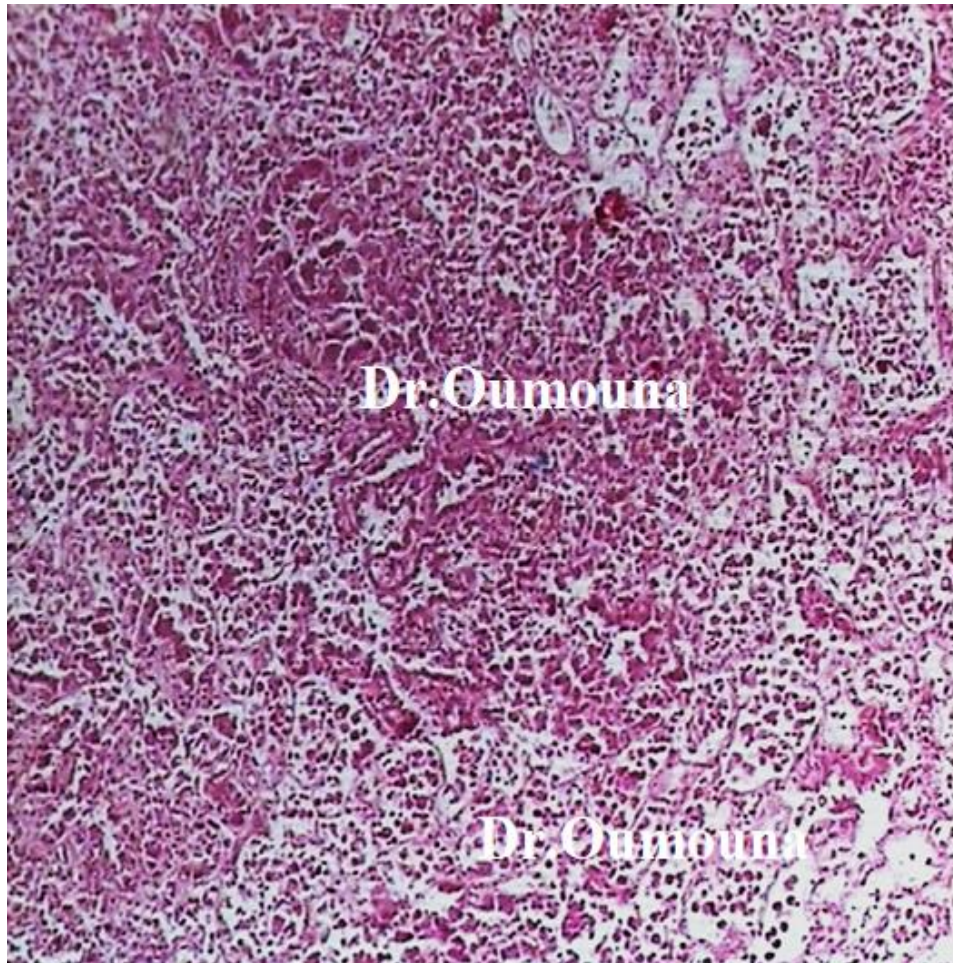


Figure n°10 : Adénocarcinome invasif (AI); dysplasie sévère; prolifération tumorale carcinomateuse faite de structures papillaires bordées par des cellules atypiques ; Prolifération tumorale carcinomateuse total le long des alvéoles ; absence de l'architecture pulmonaire, invasion stromale. (40 x) (Dr M.Oumouna)

:

Partie III: Résultats et Discussion

Chapitre II : Discussion

L'examen histopathologique, consiste à analyser au microscope optique les tissus prélevés sur une pièce d'autopsie ce qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cette maladie.

Notre étude repose sur l'évaluation histologique du degré l'extension des tumeurs épithéliales malignes du poumon et la détermination du niveau de la fiabilité de l'examen histologique dans le diagnostic de l'adénomatose pulmonaire ovine.

Les principaux signes cliniques enregistrés chez le mouton étaient dominés par une détresse respiratoire chronique, une toux humide avec l'écoulement abondant mousseux par les naseaux. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Sharp J.M., et al. (1985) (Schelcher *et al.* (1991) ; De las heras M., *et al.* (2003) ; York D.F et Querat G.A (2003) ; Mombeni *et al.* (2012), qui ont décrit la détresse respiratoire observée chez un animal essoufflé. La première preuve d'une cause virale est venue de l'observation de particules de rétrovirus dans les poumons de moutons présentant des signes cliniques de cancer (Rai S.K *et al* (2001)).

Au terme de cette étude, l'examen d'autopsie a révélé une pneumonie interstitielle chronique, marqué par une fibrose extensive et une l'accumulation de liquide visqueux dans le tractus respiratoire. On note aussi un poumon hypertrophié, de consistance caoutchouc mousse et contient des nodules mous de 1 mm qui s'étendent en direction crânio-ventrale à localisation lobaire. Ses descriptions cliniques concordent avec les observations de Griffiths et al. 2010 ; Sharp et DeMartini 2003) à quelques points près.

Les résultats des études réalisées par Brugere Picoux, (2004) ; Thiry, (2007) ont révélé une relation entre l'âge des animaux malades et l'apparition des premiers symptômes chez les animaux adultes.

Les signes respiratoires sèbres apparaissent chez les animaux âgés de 2 à 5 ans, quand l'accumulation des zones tumorales détériore la fonction respiratoire. (Brugere Picoux, 2004) ; (Thiry, 2007). La durée d'incubation chez les animaux naturellement infectés varie entre 2 et 4 ans, mais les lésions tumorales peuvent être diagnostiquées dès quelques mois après la naissance. (Sharp J.M et DeMartini J.C (2003))

Nous remarquons que l'âge moyen est similaire à ce qui est rapporté dans la littérature pour l'apparition des symptômes cliniques.

D'après nos résultats, le mouton malade âgé de 48 mois, présente plusieurs signes cliniques d'adenomatose pulmonaire qui se manifeste par des symptômes typiques et précis, de ce fait, les plus souvent apparaissent uniquement chez les animaux adultes. Le test de la brouette est un déclencheur de l'écoulement important mousseux des narines.

La transmission entre moutons du virus se réalise sûrement par voie aérienne lors de toux ou lors d'écoulement du liquide de jetage. L'allaitement est une voie majeure de contamination des jeunes agneaux allaités naturellement avec le lait ou le colostrum provenant de brebis malades. (Grego *et al.* 2008).

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente de cancer bronchopulmonaire. Le diagnostic clinique doit être complété par un examen histopathologique après le sacrifice ou la mort de l'animal atteint. L'examen histopathologique devient alors indispensable pour établir le diagnostic de l'adénocarcinome pulmonaire.

Dans notre étude, le diagnostic histologique repose sur l'évaluation de l'extension (locale ou envahissement parfois profond) des amas de cellules carcinomateuses le long des alvéoles et les bronchioles. Il permet, par l'analyse précise du type d'atteinte histologique, de distinguer les différentes pneumopathies entre elles.

En effet, il est important d'attester la présence ou l'absence des proliférations papilliformes dans les alvéoles, qui nous orientent vers une étiologie précise (prolifération tumorale carcinomateuse).

Une thèse de Ateilah H.(2008), cite d'une organisation des cellules tumorales en 4 types architecturaux s'associant de façon plus ou moins prédominante. On distingue par ordre de fréquence décroissante :

1- architecture papillaire: les papilles sont complexes et multiples, et présentent de façon caractéristique un axe fibro-hyalin, correspondant à une accumulation de composants de membrane basale.

2 - architecture tubulo-kystique caractérisée par des glandes de taille variable contenant de cellules éosinophiles ou du mucus.

3 - architecture solide composée d'amas et de massifs pleins formés de cellules éosinophiles.

4 - architecture réticulaire rappelant l'architecture micro-vésiculaire de la tumeur vitelline.

Chez l'animal infecté, la prolifération des tumeurs malignes épithéliales et leurs multiplications dans les alvéoles est responsable de l'écoulement nasal.

Dans les cas avancés, la prolifération tumorale des cellules de Clara des bronchioles terminales peuvent être signalée.

L'observation des coupes histologiques montre des cellules tumorales cuboïdales remplacent les cellules alvéolaires et forment parfois des proliférations papilliformes qui se projettent dans les alvéoles. On a distingué une organisation en 3 types d'invasion tumorale par ordre de fréquence décroissante :

- 1 - Une hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) : Une lésion légère «dysplasique» pré cancéreuse, précurseur d'un adénocarcinome ; l'architecture pulmonaire intacte sans invasion stromale ;
- 2 - Un adénocarcinome avec invasion minime (AIM) : On observe quelques structures tubulaires et papillaires dans les alvéoles. Les cellules pneumocytaires II peu modérément atypiques le long des cloisons alvéolaires peu modifiées à la périphérie ;
- 3 - Prolifération tumorale carcinomateuse total (Adénocarcinome invasif): Absence total de l'architecture pulmonaire, dysplasie sévère, des structures papillaires bordées par des cellules atypiques toute au long des alvéoles et une invasion stromale.

Dans notre travail, nous avons effectué une étude histologique, qui nous a permis de déceler une prolifération tumorale carcinomateuse, des pneumocytes de type II, qui sécrètent le surfactant alvéolaire, à un rôle très important puisqu'il permet de d'abaisser la tension superficielle intra-alvéolaire. La lésion est caractérisée par une hyperplasie avec des anomalies cytonucléaires discrètes des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires. Pour

Ces résultats sont en accord avec des études détaillées concernant les aspects cliniques, les observations post-mortem et l'histopathologie de l'OPA, le lecteur pourra se référer a deux auteurs De las heras M., *et al* (2003) ; Sharp J.M., *et al.* (1985).

Jusqu'à maintenant, nous ne disposons pas de littérature sur une étude du profil microbiologique, histologique et histochimique de l'adénomatose pulmonaire ovine en Algérie Sans oublier, en terme de diligence ; des recherches approfondies au niveau moléculaire, notamment l'amplification des acides nucléiques (PCR) et l'immunohistochimique sont recommandées afin de bien assimiler le mécanisme et le développement de tumeurs malignes.

Conclusion

Notre étude avait pour objectif de déterminer les différentes lésions pulmonaires et ce par des examens macroscopiques et microscopiques d'un poumon d'un mouton âgé de 48 mois, sacrifié avec détresse respiratoire et des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux.

Le prélèvement a intéressé un échantillon d'un poumon post mortem ; des zones prolifératives qui fusionnent pour diffuser (rose pâle) et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.

L'examen macroscopique a révélé une pneumonie interstitielle chronique: le poumon est hypertrophié, ferme et avec des lésions tumorales. Ils ont une consistance de caoutchouc mousse. L'adénomatose pulmonaire ovine se révèle cliniquement chez les adultes âgés de 2 à 5 ans, par l'apparition d'une détresse respiratoire, par des essoufflements, des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux. L'examen microscopique a permis de confirmer les lésions macroscopiques.

L'ensemble des lames d'histologie observées, ont révélé une dysplasie sévère et une prolifération tumorale carcinomateuse faite de structures papillaires bordées, des pneumocytes de type II, qui sécrètent le surfactant alvéolaire. Ce dernier réduit la tension superficielle de surface des alvéoles. L'analyse de ces résultats, nous permet de déduire que l'examen histologique demeure la méthode correcte dans le diagnostic de l'adénocarcinome pulmonaire ovine.

Cependant, en se basant sur ces résultats de cet examen dans le cadre du diagnostic de routine de l'adénocarcinome, l'examen uniquement en histologie n'est pas nécessairement spécifique.

Les observations microscopiques nous permettent de proposer l'histologie comme un outil complémentaire des investigations des cellules tumorales carcinomateuses, caractéristiques du stade le plus avancé chez le mouton adulte notamment en collaboration étroite avec l'immunohistochimie.

Pour conclure, la généralisation du test immunohistochimie, est compromise par le coût très élevé des lames limitent bien souvent son utilisation.

Recommandations

Étant donné l'absence de traitement et la diversité des examens diagnostiques disponibles, leur difficulté de d'application sur le terrain, la prophylaxie de l'adénomatose ovine dans un élevage repose sur des sondages sérologiques réguliers pour éliminer les séropositifs. Pour ces raisons, la prévention est capitale.

Il est notamment très important de mettre en place des systèmes d'alerte précoce et de veiller à la mise en œuvre appropriée des mesures de contrôle afin de prévenir, de contrôler et/ou d'éradiquer ces maladies, dont l'impact impact considérable sur l'économie du pays.

En absence d'épreuves sérologiques spécifiques, pouvant être utilisées pour diagnostiquer l'adénomatose pulmonaire ovine sur l'animal vivant, le contrôle de la maladie basé essentiellement sur la prévention, nous recommandons ce qui suit :

- Éliminer les animaux malades ainsi que leur descendance ;
- Effectuer des sondages sérologiques réguliers pour éliminer les séropositifs ;
- Éliminer les agneaux allaités par des brebis séropositives, le virus de l'JSRV a été retrouvé dans le colostrum et le lait des brebis de troupeaux infectés ;
- Retirer les jeunes dès leur naissance avant la prise du colostrum et de lait et avant léchage par la mère ;
- Administrer du colostrum provenant de brebis indemnes ou de bovin chauffé à 56°C pendant une heure ;
- Faire adopter les jeunes par des brebis saines ou allaiter de manière artificielle ;
- Dans les troupeaux où la maladie est suspectée, sa présence doit être, au moins une fois, confirmée par l'examen histopathologique du tissu pulmonaire atteint ;

Il convient dans ces troupeaux d'examiner fréquemment tous les moutons âgés de plus de deux ans;

- Le contrôle de tout nouvel animal introduit dans le cheptel et sur l'élimination précoce des moutons présentant des troubles respiratoires ;
- L'élimination rapide des cas suspects, ainsi que de leur descendance s'il s'agit de brebis ;
- Les échantillons doivent être prélevés au cours de l'autopsie pour les examens histopathologique ou immunohistochimique, ainsi que pour l'épreuve de PCR.

La réalisation d'autres études est conseillée pour identifier l'agent étiologique de l'adénomatose pulmonaire ovine.

Références Bibliographiques

Source

1. ARCHER F. et LEROUX C. Origine des cellules tumorales au cours de l'adénocarcinome pulmonaire ovin viro-induit [en ligne] Accès Internet URL : umr 5558-sud str 1. univ.lyon.fr (pages consultées le 12/05/2009).
2. ATEILAH H. thèse intitulée: Les tumeurs épithéliales de l'ovaire Aspects anatomopathologiques (Soutenue le 01/04/2008).
3. BARONE, 1976. Par BARONE R., 1976. Anatomie comparée des animaux domestiques. Tome 3 : Arthrologie et myologie. -879p.
4. BRESSOU C., 1978. Anatomie générale des animaux domestiques.-Paris : Ballière J.B.-436p.
5. KOLB E. (1975) : Physiologie des appareils respiratoires animaux. Edition Vigot Frères, paris. 475-495.
6. Bai J., Bishop J.V., Carlson J.O., DeMartini J.C., Sequence comparison of JSRV with endogenous proviruses: envelope genotypes and a novel ORF with similarity to a Gprotein-coupled receptor, *Virology* (1999) 258:333–343.
7. Caporale M., Centorame P., Giovannini A., Sacchini F., Di Ventura M., De las Heras M., Palmarini M., Infection of lung epithelial cells and induction of pulmonary adenocarcinoma is not the most common outcome of naturally occurring JSRV infection during the commercial lifespan of sheep, *Virology* (2005) 338:144–153.
8. Chen R., Wang H., Mansky L.M., Roles of uracil-DNA glycosylase and dUTPase in virus replication, *J. Gen. Virol.* (2002) 83:2339–2345.
9. Csoka A.B., Scherer S.W., Stern R., Expression analysis of six paralogous human hyaluronidase genes clustered on chromosomes 3p21 and 7q31, *Genomics* (1999) 60:356–361.
10. DeMartini J.C., Carlson J.O., Leroux C., Spencer T., Palmarini M., Endogenous retroviruses related to jaagsiekte sheep retrovirus, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:117–137.
11. Dirks C., Duh F.M., Rai S.K., Lerman M.I., Miller A.D., Mechanism of cell entry and transformation by enzootic nasal tumor virus, *J. Virol.* (2002) 76:2141–2149.
12. Gonzalez L., Garcia-Goti M., Cousens C., Dewar P., Cortabarria N., Extramiana A.B., Ortin A., De Las Heras M., Sharp J.M., Jaagsiekte sheep retrovirus can be detected in the peripheral

- blood during the preclinical period of sheep pulmonary adenomatosis, *J. Gen. Virol.* (2001) 82:1355–1358.
13. Hecht S.J., Stedman K.E., Carlson J.O., DeMartini J.C., Distribution of endogenous type B and type D sheep retrovirus sequences in ungulates and other mammals, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1996) 93:3297–3302.
 14. Holland M.J., Palmarini M., Garcia-Goti M., Gonzalez L., McKendrick I., de las Heras M., Sharp J.M., Jaagsiekte retrovirus is widely distributed both in T and B lymphocytes and in mononuclear phagocytes of sheep with naturally and experimentally acquired pulmonary adenomatosis, *J. Virol.* (1999) 73:4004–4008.
 15. Martin W.B., Scott F.M., Sharp J.M., Angus K.W., Norval M., Experimental production of sheep pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte), *Nature* (1976) 264:183–185.
 16. Ortin A., Perez de Villarreal M., Minguijon E., Cousens C., Sharp J.M., De las Heras M., Coexistence of enzootic nasal adenocarcinoma and jaagsiekte retrovirus infection in sheep, *J. Comp. Pathol.* (2004) 131:253–258.
 17. Palmarini M., Dewar P., De las Heras M., Inglis N.F., Dalziel R.G., Sharp J.M., Epithelial tumour cells in the lungs of sheep with pulmonary adenomatosis are major sites of replication for Jaagsiekte retrovirus, *J. Gen. Virol.* (1995) 76:2731–2737.
 18. Palmarini M., Holland M.J., Cousens C., Dalziel R.G., Sharp J.M., Jaagsiekte retrovirus establishes a disseminated infection of the lymphoid tissues of sheep affected by pulmonary adenomatosis, *J. Gen. Virol.* (1996) 77:2991–2998.
 19. Palmarini M., Sharp J.M., de las Heras M., Fan H., Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep, *J. Virol.* (1999) 73:6964–6972.
 20. Palmarini M., Sharp J.M., Lee C., Fan H., In vitro infection of ovine cell lines by Jaagsiekte sheep retrovirus, *J. Virol.* (1999) 73: 10070–10078.
 21. Palmarini M., Hallwirth C., York D., Murgia C., de Oliveira T., Spencer T., Fan H., Molecular cloning and functional analysis of three type D endogenous retroviruses of sheep reveal a different cell tropism from that of the highly related exogenous jaagsiekte sheep retrovirus, *J. Virol.* (2000) 74:8065– 8076.
 22. Palmarini M., Datta S., Omid R., Murgia C., Fan H., The long terminal repeat of jaagsiekte sheep retrovirus is preferentially active in differentiated epithelial cells of the lungs, *J. Virol.* (2000) 74:5776–5787.

23. Palmarini M., Gray C.A., Carpenter K., Fan H., Bazer F.W., Spencer T.E., Expression of endogenous betaretroviruses in the ovine uterus: effects of neonatal age, estrous cycle, pregnancy, and progesterone, *J. Virol.* (2001) 75:11319–11327.
24. Palmarini M., Murgia C., Fan H., Spliced and prematurely polyadenylated Jaagsiekte Sheep Retrovirus-specific RNAs from infected or transfected cells, *Virology* (2002) 294:180–188.
25. Palmarini M., Fan H., Molecular biology of jaagsiekte sheep retrovirus, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:81–115.
26. Perk K., Michalides R., Spiegelman S., Schlom J., Biochemical and morphologic evidence for the presence of an RNA tumor virus in pulmonary carcinoma of sheep (Jaagsiekte), *J. Natl. Cancer Inst.* (1974) 53:131–135.
27. Platt J.A., Kraipowich N., Villafane F., DeMartini J.C., Alveolar type II cells expressing jaagsiekte sheep retrovirus capsid protein and surfactant proteins are the predominant neoplastic cell type in ovine pulmonary adenocarcinoma, *Vet. Pathol.* (2002) 39:341–352.
28. Rai S.K., Duh F.M., Vigdorovich V., Danilkovitch-Miagkova A., Lerman M.I., Miller A.D., Candidate tumor suppressor HYAL2 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cell-surface receptor for jaagsiekte sheep retrovirus, the envelope protein of which mediates oncogenic transformation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001) 98:4443–4448.
29. Rosati S., Pittau M., Alberti A., Pozzi S., York D.F., Sharp J.M., Palmarini M., An accessory open reading frame (orf-x) of jaagsiekte sheep retrovirus is conserved between different virus isolates, *Virus Res.* (2000) 66:109–116.
- Pathol. (2004) 164:861–871.
30. Salvatori D., Gonzalez L., Dewar P., Cousens C., de las Heras M., Dalziel R.G., Sharp J.M., Successful induction of ovine pulmonary adenocarcinoma in lambs of different ages and detection of viraemia during the preclinical period, *J. Gen. Virol.* (2004) 85:3319–3324.
31. Sharp J.M., Angus K.W., Gray E.W., Scott F.M., Rapid transmission of sheep pulmonary adenomatosis (jaagsiekte) in young lambs. Brief report, *Arch. Virol.* (1983) 78:89–95.
32. Sharp J.M., DeMartini J.C., Natural history of JSRV in sheep, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:55–79.
33. Spencer T.E., Mura M., Gray C.A., Griebel P.J., Palmarini M., Receptor usage and fetal expression of ovine endogenous betaretroviruses: implications for coevolution of endogenous and exogenous retroviruses, *J. Virol.* (2003) 77:749–753.

34. Suau F., Cottin V., Archer F., Croze S., Chastang J., Cordier G., Thivolet-Bejui F., Mornex J.F., Leroux C., Telomerase activation in a model of lung adenocarcinoma, *Eur. Respir. J.* (2006) 27:1175–1182.
35. Tustin R.C., Williamson A.L., York D.F., Verwoerd D.W., Experimental transmission of jaagsiekte (ovine pulmonary adenomatosis) to goats, *Onderstepoort J. Vet. Res.* (1988) 55:27–32.
36. Verwoerd D.W., de Villiers E.M., On the aetiology of Jaagsiekte, *J. S. Afr. Vet. Assoc.* (1980) 51:71–74.
37. Verwoerd D.W., De Villiers E.M., Tustin R.C., Aetiology of jaagsiekte: experimental transmission to lambs by means of cultured cells and cell homogenates, *Onderstepoort J. Vet. Res.* (1980) 47:13–18.
38. Verwoerd D.W., Williamson A.L., De Villiers E.M., Aetiology of jaagsiekte: transmission by means of subcellular fractions and evidence for the involvement of a retrovirus, *Onderstepoort J. Vet. Res.* (1980) 47:275–280.
39. York D.F., Vigne R., Verwoerd D.W., Querat G., Isolation, identification, and partial cDNA cloning of genomic RNA of jaagsiekte retrovirus, the etiological agent of sheep pulmonary adenomatosis, *J. Virol.* (1991) 65:5061–5067.
40. York D.F., Vigne R., Verwoerd D.W., Querat G., Nucleotide sequence of the jaagsiekte retrovirus, an exogenous and endogenous type D and B retrovirus of sheep and goats, *J. Virol.* (1992) 66:4930–4939.
41. York D.F., Querat G.A., A history of ovine pulmonary adenocarcinoma (jaagsiekte) and experiments leading to the deduction of the JSRV nucleotide sequence, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:1–23.
42. DE LAS HERAS M., GONZALEZ L.G. & SHARP J.M. (2003). Pathology of ovine pulmonary adenocarcinoma. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 25-54
43. DEMARTINI, J.C., BISHOP J.V., ALLEN T.E., JASSIM F.A., SHARP J.M., DE LAS HERAS M., VOELKER D.R. & CARLSON J.O. (2001). Jaagsiekte sheep retrovirus proviral clone JSRVJS7, derived from the JS7 lung tumor cell line, induces ovine pulmonary carcinoma and is integrated into the surfactant protein A gene. *J. Virol.*, **75**, 4239–4246
44. GONZALEZ L., GARCIA-GOTI M., COUSENS C., DEWAR P., CORTABARRIA N., EXTRAMIANA B., ORTIN A., DE LAS HERAS M. & SHARP J.M. (2001). Jaagsiekte

- sheep retrovirus can be detected in the peripheral blood during the preclinical period of sheep pulmonary adenomatosis. *J. Gen. Virol.*, **82**, 1355–1358.
45. JASSIM F.A. (1988). Identification and characterisation of transformed cells in jaagsiekte, a contagious lung tumour of sheep. PhD thesis. University of Edinburgh, UK.
 46. ORTIN A., MINGUIJON E., DEWAR P., GARCIA M., FERRER L.M., PALMARINI M., GONZALEZ L., SHARP J.M. & DE LAS HERAS M. (1997). Lack of a specific immune response against a recombinant capsid protein of Jaagsiekte sheep retrovirus in sheep and goats naturally affected by enzootic nasal tumour or sheep pulmonary adenomatosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **61**, 239–237.
 47. PALMARINI M., COUSENS C., DALZIEL R.G., BAI J., STEDMAN K, DEMARTINI J.C. & SHARP J.M. (1996). The exogenous form of Jaagsiekte retrovirus (JSRV) is specifically associated with a contagious lung cancer of sheep. *J. Virol.*, **70**, 1618–1623.
 48. PALMARINI M., MURA M. & SPENCER T. (2004). Endogenous betaretroviruses of sheep: teaching new lessons in retroviral interference and adaptation. *J. Gen. Virol.*, **85**, 1–13.
 49. PALMARINI M., SHARP J.M., DE LAS HERAS M. & FAN H.Y. (1999). Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J. Virol.*, **73**, 6964–6972.
 50. SALVATORI D., COUSENS C., DEWAR P., ORTIN A., GONZALEZ L., DE LAS HERAS M., DALZIEL R.G. & SHARP J.M. (2004). Effect of age at inoculation on the development of ovine pulmonary adenocarcinoma. *J. Gen. Virol.*, **85**, 3319–3324.
 51. SHARP J.M. & DEMARTINI J.C. (2003). Natural history of JSRV in sheep. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 55–79.
 52. SUMMERS C., NORVAL M., DE LAS HERAS M., GONZALEZ L., SHARP J.M. & WOODS G.M. (2005). An influx of macrophages is the predominant local immune response in ovine pulmonary adenocarcinoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **106**, 285–294.
 53. VOIGT K., BRÜGMANN M., HUBER K., DEWAR P., COUSENS C., HALL M., SHARP J.M. & GANTER M. (2007). PCR examination of bronchoalveolar lavage samples is a useful tool in preclinical diagnosis of ovine pulmonary adenocarcinoma (Jaagsiekte), *Res. Vet. Sci.*, in press.

54. YORK D.F., VIGNE R., VERWOERD D.W. & QUERAT G. (1992). Nucleotide sequence of the jaagsiekte retrovirus, an exogenous and endogenous type D and B retrovirus of sheep and goats. *J. Virol.*, **66**, 4930–4939.

Références Bibliographiques des Figures

Figure n°1: Le test de la brouette (écoulement nasal abondant d'un liquide séreux clair lorsque l'animal est soulevé par les pattes arrière

Source : Ehsan Gharib Mombeni¹ et al 2012, a survey on ovine pulmonary adenomatosis in Khuzestan province, Iran.

Figure n°2: A un stade avancé de la maladie, les animaux atteints excrètent un liquide séreux ou mousseux abondant le virus par les naseaux.

Source : Ehsan Gharib Mombeni¹ et al 2012, a survey on ovine pulmonary adenomatosis in Khuzestan province, Iran.

Figure n°3 : Un poumon du mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.

Source : Dr C. von Tscharner, Institut de pathologie animale, Faculté Vétérinaire suisse, Université de Berne, Suisse, Noah's Arkive.

Figure n°4 : Les poumons ne se dégonflent pas et sont tachetés de zones prolifératives qui fusionnent pour diffuser (rose pâle) avec des zones rouges d'atélectasie.

Source : collection privée