

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

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

en

Médecine vétérinaire

**THEME**

## Synthèse Bibliographique sur l'adénomatose pulmonaire ovine

**Présenté par :**

Mr. Oulahcine kheireddine

Soutenu publiquement, le 24 Décembre 2020 devant le jury :

Mr. KHELAF Djamel

Prof (ENSV)

Président

Mme. BAAZIZI R.

MCA (ENSV)

Examinatrice

Mr. OUMOUNA M'Hamed

MCB (ENSV)

Promoteur

2019 - 2020

## *Remerciement*

Je tiens à exprimer mes sincères remerciement et ma profonde gratitude à mon promoteur Dr OUMOUNA M'hamed, Maitre de conférences classe B, qui a eu

la bienveillance

d'accepter de m'encadrer, pour ses conseils, son orientation, sa disponibilité et

son aide

durant la période de notre travail.

Mes sincères remerciement s'adresse également aux :

Pr.Djamel Khelaf pour m'avoir honoré en présidant le jury de notre soutenance

Dr. BAAZIZI R pour avoir accepté d'examiner notre travail.

## *Dédicaces*

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

*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*

*À mes grandes parents et mes grandes mères*

*À mon frère "ZOHIR" et mes sœurs "tima et meriem".*

*À mes cousins et cousines*

*À toute la famille « oulahcine »*

*À toutes mes amies, surtout "*

*islém ;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 .....*

*À 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, ou jaagsiekte, est une tumeur contagieuse des moutons et plus rarement les chèvres.

L'examen clinique d'un mouton âgé de 48 mois, a révélé cliniquement une détresse respiratoire, une toux humide avec des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux. 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.

Actuellement, le diagnostic de l'adénomatose pulmonaire ovine 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.

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 l'examen clinique, nécropsique et sur les examens de laboratoire (histopathologie et immunohistochimie).

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

## Abstract:

Ovine pulmonary adenocarcinoma (OPA) or ovine pulmonary carcinomatosis (previously known as ovine pulmonary adenomatosis) is a contagious tumour forming viral disease caused by the genus beta-retrovirus of retroviridae (jaagsiekte sheep retrovirus).

Ovine Pulmonary Adenocarcinoma is an important disease that affects nearly all sheep-rearing countries around the world and caused by beta retro virus in the family retroviridae causing lung tumor leading to respiratory distress and thus huge economic loss worldwide. The virus is transmitted by droplets from respiratory fluid, milk, and colostrum. OPA is important diseases as it has been used as an animal model to study human lung cancer, because histologically it is similar to human adenocarcinoma in situ of the lung. It is a challenging disease to diagnose during its early stages, which probably accounts for its under-reporting. There is no specific treatment or vaccine available as the disease is progressive and no specific antibodies have yet been detected. Affected sheep must be culled as soon as clinical suspicions. Effective control, and possible disease eradication, has been hampered by the lack of a suitable diagnostic test or vaccine. Research is going on to develop improved diagnostic tests.

**Keywords:** sheep, jaagsiekte sheep retrovirus, adenocarcinoma, histopathology, immunohistochemistry for JSRV, Algeria.

## ملخص

داء الورم الغدي الرئوي ، أو اليرقسيكت، هو ورم معدي من الأغنام ونادرا ما يكون الماعز. وقد أظهر الفحص الإكلينيكي للخراف الذي يبلغ من العمر 48 شهراً ضائقة تنفسية سريرية، وسعال رطب مع وفرة من أنفه الرنني من السائل اللزج الواضح. 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 الوقت الحالي، يعتمد تشخيص الورم الرئوي المبيض على التحقيقات السريرية والممرضية، على الرغم من أن تفاعل البلعمة المتسلسل يوفر إمكانيات للتشخيص قبل الوفاة. لا يمكن زراعة مسبب مرض الورم الرئوية الإباضية في المختبر لتحديد هويته، ولذلك فإن الأساليب التشخيصية تعتمد على الفحص السريري، والفحوصات الرئوية والمختبرية (علم الأنسجة والكيمياء المناعية).

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

---

# Table des matières

---

<b>Remerciements</b> .....	i
<b>Dédicaces</b> .....	ii
<b>Résumé</b> .....	iii
<b>Table des matières</b> .....	vii
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	ix
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	x
<b>Introduction</b> .....	xi
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>1. L'état des connaissances sur l'adénomatose pulmonaire ovine</b> .....	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
<b>2. L'adénocarcinome de la pituitaire ou cancer des sinus</b> .....	9
2.1. Étiologie .....	9
2.2. Caractéristiques épidémiologiques .....	10
2.2.1. Circonstances d'apparition et animaux sensibles .....	10
2.2.2. Situation épidémiologique et facteurs de risque .....	10
2.3. Symptômes et évolution .....	10
2.4. Lésions .....	10
2.5. Diagnostic .....	11
<b>3. Particularités des poumons chez les ovines</b> .....	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 .....	15
<b>4. Vaisseaux et nerfs .....</b>	<b>16</b>
4.1 Les vaisseaux.....	16
4.2 Les nerfs .....	16
<b>5. Le système lymphoïde .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Tropisme JSRV .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Techniques de diagnostic .....</b>	<b>17</b>
7.1 Identification de l'agent pathogène.....	18
7.1.1 Inoculation à l'animal.....	19
<b>Conclusion.....</b>	<b>19</b>
<b>Recommandations .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>xiv</b>
<b>Références Bibliographiques des Figures.....</b>	<b>xxi</b>

---

## Liste des Figures

---

<b>Figure 1:</b> Cas avancé d'OPA (liquide pulmonaire s'écoulant des narines).....	6
<b>Figure 2:</b> test de brouette positive .....	6
<b>Figure 3:</b> poumon du Mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées. ....	8
<b>Figure 4:</b> 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
<b>Figure 5:</b> Schéma d'un acinus pulmonaire.....	14
<b>Figure 6:</b> Parois alvéolaires et cellules alvéolaires (Eroschenko., 2008).....	15

---

# Liste des abréviations

---

**CCPA** : conseil canadien de protection des animaux

**°C** : Degré Celsius

**Cm** : Centimètre

**D** : Dalton

**DL** : Dose Létale

**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

**Ig** : Immunoglobuline

**IgG** : Immunoglobulines G

**IM** : Intramusculaire

**INF** : Interferon

**IV** : Intraveineuse

**Kg** : Kilogramme

**Mg** : Milligramme

**Mmol** : Millimole

**NK** : Natural Killer

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PBS** : Phosphate buffer saline

**q**

**pg** : Microgramme

**UI**: Unité Internationale

**WHO**: World Health Organisation

## Introduction

Situé à l'extrême nord du continent africain, l'Algérie est un pays dont l'élevage est la deuxième grande activité du secteur primaire après l'agriculture.

Avec un cheptel avoisinant les 20 millions de têtes, l'élevage ovin occupe une place importante. 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, l'élevage ovin joue un rôle socioculturel important. (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.

L'adénomatose pulmonaire ovine, également connue sous le nom d'adénocarcinome pulmonaire ovin, ou jaagsiekte, est une tumeur contagieuse des moutons et, plus rarement des chèvres. 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 est responsable de la maladie : le jaagsiekte sheep retrovirus (JSRV) qui est distinct des lentivirus ovins non-oncogènes.

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 vingt pays et dans la plupart des continents ; elle ne l'a pas été en Australie ni en Nouvelle-Zélande. (York, DF; et Querat, G 2002). On a observé la maladie dans de nombreuses races ovines, mais on n'a pu établir aucune relation précise avec la race ou le sexe des animaux (Martin et coll., 1979).

Dans cette étude, un échantillon de poumons d'un mouton adulte, qui a révélé cliniquement une détresse respiratoire, une toux grasse et humide avec des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux.

L'objectif de cette étude est la détermination de l'importance des examens histopathologique et immunohistochimique 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 la conclusion et les recommandations découlant de l'étude.

Il est à noter que suite aux précautions sanitaires imposés par les autorités à cause de la pandémie actuelle, (COVID-19), le CHU\_Mustapha d'Alger a dû suspendre notre travail portant sur la partie expérimentale de notre étude (réalisation des examens histopathologiques et l'immunohistochimie) qui devait se faire au niveau service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital.

Par conséquent, nous avons restreint notre étude à une synthèse bibliographique.

# **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'immaturation 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 1: Cas avancé d'OPA (liquide pulmonaire s'écoulant des narines)

Ces mucosités sont parfois suffisamment abondantes pour s'écouler par les naseaux lorsque l'animal a la tête plus basse que le thorax. Si on prend la brebis par les postérieurs, on peut parfois recueillir jusqu'à 200 mL de ce liquide. Ce signe appelé test de la brouette,

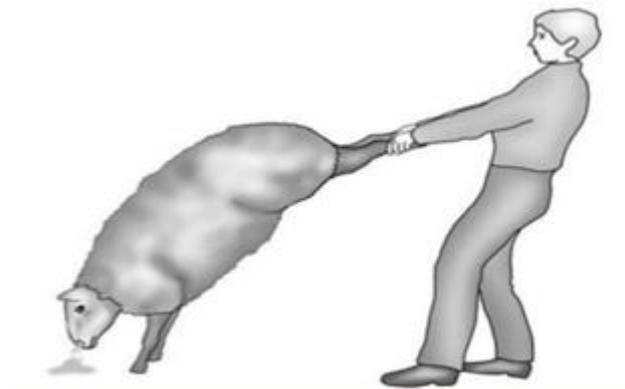


Figure 2: test de brouette positive

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 3: poumon du Mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.

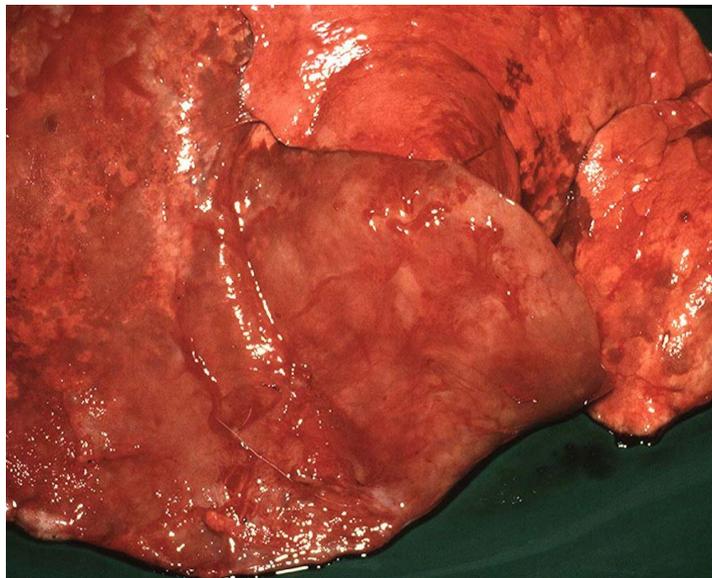


Figure 4: Les poumons ne se dégonflent pas et sont tachetés de zones prolifératives qui fusionnent pour diffuser (rose pâle) avec des zones rouges d'atélectasie.

L'aspect miliaire de ces lésions permet de distinguer l'adénomatosose 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.

**Pour les troupeaux infectés, il faut éliminer les animaux atteints ainsi que leur descendance. 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 bélier. 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- poids :

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).

#### D. 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 conjonctivo-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).

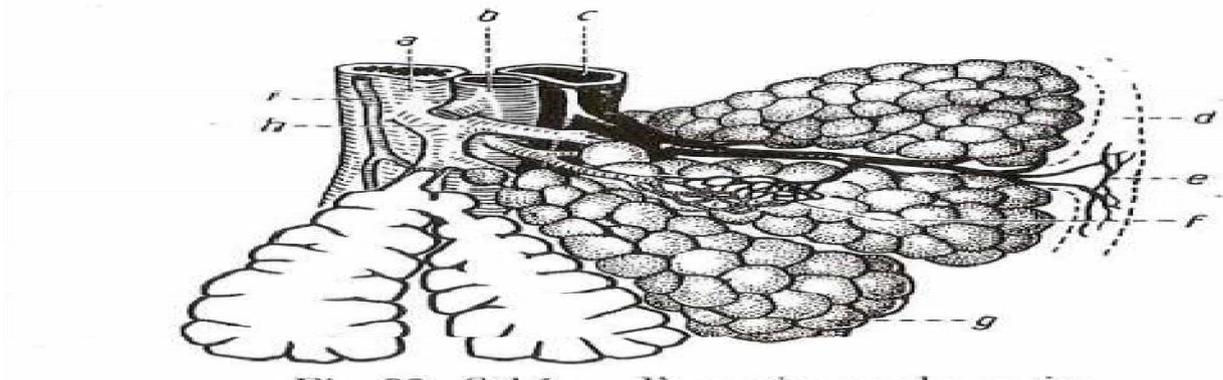


Figure 5: Schéma d'un acinus pulmonaire

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 interalvéolaires 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  $\mu\text{m}$  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  $\text{O}_2$  et le dioxyde de carbone ou gaz carbonique ou  $\text{Co}_2$ ) à travers la barrière alvéolo-capillaire. Du fait des différences de pression qui y règnent, le  $\text{Co}_2$  diffuse du sang vers les alvéoles pulmonaires et l' $\text{O}_2$  des alvéoles vers le sang.

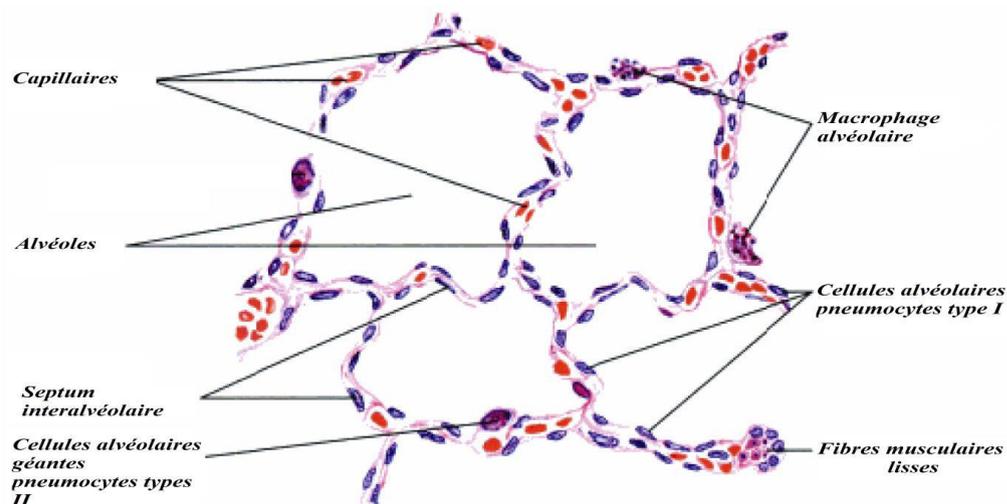


Figure 6: Parois alvéolaires et cellules alvéolaires (Eroschenko., 2008)

### 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 lacs 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 pro géniteurs 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 [29, 33, 37, 56,75].

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 bêtarétrovirus 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 nouveaux-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.

## **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, une toux humide avec des écoulements nasaux abondants de liquide clair et visqueux.

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 mousseux. Ils sont denses et ne s'affaissent pas à l'ouverture de la cage thoracique.

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.

Actuellement, le diagnostic de l'adénomatose pulmonaire ovine 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.

Pour conclure, même si l'histologie apparaît plus complète pour décrire l'atteinte tumorale du tissu pulmonaire atteint, l'immunohistochimie semble être un outil très intéressant pour les inspections régulières des troupeaux.

## Recommandations

Étant donné l'absence de traitement et de méthodes fiables pour le diagnostic de la maladie avant l'apparition des symptômes, la prophylaxie de l'adénomatose dans un élevage repose sur des sondages sérologiques réguliers pour éliminer les séropositifs.

Par conséquent, il est nécessaire 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 sur l'économie algérienne est considérable.

En absence d'épreuves sérologiques spécifiques, pouvant être utilisées pour diagnostiquer l'adénomatose pulmonaire ovine sur l'animal vivant, le contrôle de la maladie repose sur des inspections régulières des troupeaux, 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. BARONE, 1976. Par BARONE R., 1976. Anatomie comparée des animaux domestiques. Tome 3 : Arthrologie et myologie. -879p.
2. BRESSOU C., 1978. Anatomie générale des animaux domestiques.-Paris : Ballière J.B.-436p.
3. KOLB E. (1975) : Physiologie des appareils respiratoires animaux. Edition Vigot Frères, paris. 475-495.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. Chen R., Wang H., Mansky L.M., Roles of uracil-DNA glycosylase and dUTPase in virus replication, *J. Gen. Virol.* (2002) 83:2339–2345.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Palmarini M., Fan H., Molecular biology of jaagsiekte sheep retrovirus, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:81–115.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Sharp J.M., DeMartini J.C., Natural history of JSRV in sheep, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2003) 275:55–79.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. Verwoerd D.W., de Villiers E.M., On the aetiology of Jaagsiekte, *J. S. Afr. Vet. Assoc.* (1980) 51:71–74.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. DE LAS HERAS M., GONZALEZ L.G. & SHARP J.M. (2003). Pathology of ovine pulmonary adenocarcinoma. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 25–54
42. 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
43. 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.
44. JASSIM F.A. (1988). Identification and characterisation of transformed cells in jaagsiekte, a contagious lung tumour of sheep. PhD thesis. University of Edinburgh, UK.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. SHARP J.M. & DEMARTINI J.C. (2003). Natural history of JSRV in sheep. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 55–79.
51. 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.
52. 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.
53. 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 3 : poumon du Mouton. La surface coupée du poumon de grandes masses prolifératives et fibreuses coalescentes grises, fermes et nettement délimitées.

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

Figure 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 : Dr C. Clarke, Université d'Édimbourg, Noah's Arkive.

