



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA MALADIE DE MAREK EN ALGERIE

Présenté par :

LADDI MOHAMED LAMINE

MANSOURI MALEK

Devant le jury :

Président(e) :	HADOUM M.	MAA	ISV-BLIDA
Examineur :	SAIDI A.	MAA	ISV-BLIDA
Promoteur :	LOUNAS A.	MCB	ISV-BLIDA

Année : 2020/2021

REMERCIEMENT

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir aidés et de nous avoir donné la foi et la force pour achever ce modeste travail.

J'exprime toute ma gratitude, mes profonds respects à mon promoteur

Dr. LOUNAS AZIZ

Qui malgré ses lourdes tâches n'a cessé de nous m'encourager et de nous guider par ses conseils, son aide, et surtout pour sa gentillesse.

A Madame Dr HADOUM M

Professeur à l'institut des sciences vétérinaire de Blida (Université Blida 1)

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire

Hommages respectueux

A Madame Dr SAIDI A

Professeur à l'institut des sciences vétérinaire de Blida (Université Blida 1)

Qui a porté un œil critique sur ce travail

Sincères remerciements

Ainsi, à tous nos enseignants qui ont fait tout leur possible pour nous donner les connaissances nécessaires.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

A mon guide, qui n'a jamais cessé de me conseiller quand j'en avais le plus besoin, à toi mon éternel guide, mon PERE.

A celle qui m'a donné magnifique modèle de labeur et de persévérance, à ma précieuse mère qui a veillé sur moi et continue de le faire, elle qui a toujours su me remonter le moral chaque fois que j'en avais besoin, merci

MAMAN.

A mes très chers frères et chère sœur

*A tous ma famille paternelle Mansouri
et maternelle Adjoute .*

A tous mes chers amis.

Mansouri Malek

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

A mon guide, qui n'a jamais cessé de me conseiller quand j'en avais le plus besoin, à toi mon éternel guide, mon PERE.

A celle qui m'a donné magnifique modèle de labeur et de persévérance, à ma précieuse mère qui a veillé sur moi et continue de le faire, elle qui a toujours su me remonter le moral chaque fois que j'en avais besoin, merci

MAMAN.

A mes très chers frères et chère sœur

*A tous ma famille paternelle Laddi
et maternelle.*

A tous mes chers amis.

Laddi Mohamed Lamine

Résumé

La maladie de Marek (MM) est une maladie néoplasique hautement infectieuse des poulets causée par un herpesvirus. Le virus est associé aux cellules dans les tumeurs et dans tous les organes, à l'exception du follicule de la plume où les virions infectieux enveloppés sortent du corps. À partir de cette source, l'infection se propage horizontalement par voie aérienne vers l'environnement et vers d'autres poulets. La transmission verticale de la mère à la progéniture ne se produit pas ou au mieux est très rare.

Le vaccin HVT est sûr et très efficace pour prévenir la MM dans des conditions de terrain, et la plupart des poulets dans le monde sont vaccinés avec ce vaccin. D'autres vaccins qui ont été utilisés mais présentent des inconvénients par rapport au HVT sont les suivants : (a) la souche HPRS 16 hautement pathogène du virus de la maladie de Marek a été atténuée par passage en culture cellulaire. Le virus atténué protège contre la MM et ne se propage pas, mais le virus « sur-atténué » ne protège pas ; (b) les souches naturellement apathogènes virologiquement, immunologiquement et épizootologiquement similaires aux souches pathogènes protégeront lorsqu'elles sont administrées avant l'infection par les souches virulentes ; (c) les préparations virales qui ont été traitées chimiquement pour inactiver l'infectiosité ne protègent que légèrement.

Les recherches futures sur la MM seront orientées vers la détermination du mécanisme de protection contre la maladie, c'est-à-dire si l'immunité est médiée par des systèmes dépendant du thymus ou de la bourse, et vers l'identification de l'antigène protecteur, c'est-à-dire quelle surface cellulaire ou un antigène intérieur induit l'immunité. La prévention de la MM par la vaccination peut devenir un domaine très fructueux pour des études modèles sur la prévention du cancer humain par la vaccination.

Mots clés : Maladie de Marek, poulet, herpesvirus, tumeurs, vaccination.

الملخص

إن مرض ماريك يشكل حالة أورام شديدة العدوى من الدجاج الناجم عن فيروس هريس. الفيروس هو خلية مرتبطة في الأورام وفي جميع الأعضاء باستثناء في الحويصلات الريشية حيث الفيروونات المعدية المغلفة تبرز من الجسم. ومن هذا المصدر ، تنتشر العدوى أفقياً بالطريق المحمول جواً إلى البيئة وإلى الدجاج الأخرى. الانتقال الرأسي من السد إلى النسل لا يحدث أو في أفضل الأحوال نادر جداً.

ولقاح الـ HVT أمان وفعال بدرجة كبيرة في الوقاية من الـ MM في ظل ظروف ميدانية ، ويتم تحصين معظم الدجاج في جميع أنحاء العالم بهذا اللقاح. ومن بين اللقاحات الأخرى التي استخدمت ولكن سلبياتها على فيروس نقص المناعة البشرية ما يلي: (أ) خففت سلالة HPRS 16 المرضية للغاية من فيروس مرض ماريك بسبب المرور في زراعة الخلايا . فالفيروس المخفف يحمي من الإصابة بالأمراض المعدية ولا ينتشر ، ولكن الفيروس "المخفف أكثر من اللازم" لا يحمي ؛ (ب) من الطبيعي أن تحمي السلالات المسببة للمرض ، من الناحية الفيروسية ، والمناعة ، ومن الناحية الأيولوجية ، عندما تكون معتادة قبل الإصابة بالسلالات الضارية ؛ (ج) لا تحمي مستحضرات الفيروسات التي عولجت كيميائياً لتعطيل اللاتفاعلية إلا قليلاً.

وستنوّجّ البحوث المقبلة في مجال الوقاية من الأمراض إلى تحديد آلية الحماية من الأمراض ، أي ما إذا كانت الحصانة تتوسطها النظم المعتمدة على الـ ثيموس- أو البورسا ، وإلى تحديد المستضد الواقى ، أي ما هو سطح الخلية أو المستضد الداخلي الذي يحفز على الحصانة الوقائية. وقد يصبح الوقاية من التسمم بالتطعيم مجالاً مثمراً جداً للدراسات النموذجية المتعلقة بوقاية السرطان البشري عن طريق التطعيم.

الكلمات الرئيسية: مرض ماريك ، الدجاج ، فيروس الهريس ، الأورام ، التطعيم.

Summary

Marek's disease (MM) is a highly infectious neoplastic condition of chickens caused by a herpesvirus. The virus is cell associated in tumors and in all organs except in the feather follicle where enveloped infectious virions egress from the body. From this source, infection is spread horizontally by the airborne route to the environment and to other chickens. Vertical transmission from dam to offspring does not occur or at best is very rare.

The HVT vaccine is safe and highly effective in preventing MM under field conditions, and most chickens throughout the world are vaccinated with this vaccine. Other vaccines that have been used but have disadvantages over HVT include the following: (a) the highly pathogenic HPRS 16 strain of Marek's disease virus was attenuated by passage in cell culture. The attenuated virus protects against MM and does not spread, but "over-attenuated" virus does not protect; (b) naturally apathogenic strains virologically, immunologically, and epizootiologically similar to pathogenic strains will protect when administered before infection with the virulent strains; (c) virus preparations that have been chemically treated to inactivate infectivity protect only slightly.

Future research on MM will be directed to determining the mechanism of protection against disease, *i.e.*, whether immunity is mediated by thymus- or bursa-dependent systems and to identifying the protective antigen, *i.e.*, which cell surface or an interior antigen induces the protective immunity. The prevention of MM by vaccination may become a very fruitful area for model studies on prevention of human cancer by vaccination.

Keywords: Marek's disease, chicken, herpesvirus, tumors, vaccination.

Sommaire

REMERCIEMENT

DEDICACE

Résumé

المباصر

Summary

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION	1
1. Historique de la maladie	3
2. Importance économique.....	4
3. Etiologie.....	4
4. Epidémiologie.....	5
4.1. Epidémiologie descriptive	5
4.1.1. Infection naturel	5
4.1.2 Infection expérimentale	6
4.1.3 Réceptivité.....	6
4.1.3.1. FACTEURS INTRINSEQUES	7
4.1.3.2. FACTEURS EXTRINSEQUES.....	7
4.1.4. Voies d'infection : infection, transmission et immunosuppression	8
4.2. Epidémiologie synthétique.....	10
5. Pathogénie	12
6.Symptômes.....	14
6. Lésions macroscopiques et microscopiques	17
6.1 .Lésions macroscopiques.....	17
6.2. Lésions microscopiques.....	19
7. Diagnostic	20
8. Diagnostic différentiel entre la Maladie de Marek (MM) et leucose lymphoïde	24
9. Pronostique.....	26

10.	Traitement.....	26
11.	Prophylaxie	27
	11.1 Prophylaxie sanitaire	27
	11.2 PROPHYLAXIE MÉDICALE.....	28
	11.2.1. La vaccination	28
	11.2.2. Historique de découverte et d'évolution des vaccins contre la maladie de marek.....	29
	11.2.3. Echecs de vaccination contre la MM (les causes et les solutions).....	32
	Conclusion	34
	Références.....	35

Liste des tableaux

Tableau 1 : diagnostic différentiel entre la maladie de Marek, la leucose lymphoïde et la réticuloendothéliose.....	22
--	----

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'herpes virus de la maladie de Marek. Représentation schématisée d'un herpes virus (à gauche) et photographie en microscopie électronique	5
Figure 2 : L'entrée virale dans le système respiratoire chez les jeunes oiseaux marque la phase d'infection initiale. Par la suite, la réplication des particules virales induit des signaux (Osterriederet al., 2006).....	10
Figure 3 : Représentation schématisée des différentes étapes de la pathogenèse de la maladie de Marek.....	14
Figure 4 : Chronologie de la pathogenèse de la maladie de Marek induite par une souche virulente du MMV, depuis la pénétration du virus dans les voies respiratoires de l'animal jusqu'à sa mort. D'après (Fragnet,2004).	15
Figure 5 : Torticolis (Lesbouyries, 1965)	17
Figure 6 : Attitude du griffer (Lesbouyries, 1965).....	17
Figure 7 : paralysie et déviation de la patte (Lesbouyries, 1965).....	17
Figure 8 : paralysie totale	17
Figure 9 : Folliculite de bulbes plumeux (Didier, 2001).....	18
Figure 10 : A gauche : œil normal de poulet œil et à droite : œil de poulet atteint de la maladie de Marek. (Didier, 2001)	18
Figure 11 : Hypertrophie du foie due à la présence de nombreux nodules blanchâtres (flèche) chez poule reproductrice morte à l'âge de 30 semaines. (HOFFMANN R. 1980). Figure 12 : Hypertrophie et décoloration du foie due à la présence diffuse dans le parenchyme de nombreux nodules blanchâtres (flèche) chez un poulet de chair mort à l'âge de 48 jours(HOFFMANN R. 1980).....	19
Figure 13 : Hypertrophie de la rate chez une poule reproductrice âgée de 32 semaines (gauche) par rapport à une rate de taille normale (droite).(HOFFMANN R. 1980).....	19
Figure 14 : Hypertrophie des reins d'aspect opalescent (flèche noire) et atrophie de la grappe ovarienne (flèche rouge) chez une poule reproductrice morte à l'âge de 35 semaines. (HOFFMANN R. 1980).....	19
Figure 15 : Evolution de la virulence des souches de virus de la maladie de Marek en fonction de la pression de sélection exercée par la vaccination.....	20

Liste des abréviations

MMV : virus de la maladie de Marek

MM : maladie de Marek.

DIVA: differentiating infected from vaccinated animals.

HVT : l'herpès virus de la dinde.

GaHV-2: Herpes virus Gallid oncogène 2.

EFP : l'épithélium des follicules pileux.

PCR : polymérase chaîne réaction.

ALV : virus de la leucose aviaire.

LL : leucose lymphoïde.

vvMMV : virus de la maladie de Marek qui est fortement pathogène.

REV : réticulo-endothéliose.

DIVA: Differentiating infected from vaccinated animals.

OIE : Organisation international d'épizootie.

SNC : système nerveux central.

INTRODUCTION

La Première description de la maladie de Marek a été faite par Dr Joseph Marek (1907) qui décrit une maladie chez quatre coqs adultes qui ont été touchés par la paralysie des pattes et des ailes. Dont le coq qu'il a examiné en détail, a observé un épaissement du plexus sciatique et voies vertébrales infiltrées par des cellules mononuclées. Jusque-là la maladie est décrite comme une « névrite interstitielle » ou une « polynévrite ». Une condition similaire a été décrite par KAUPP aux USA (1921) et VAN DERWALLE et WINKLER-JUNIUS (1924) aux Pays- Bas. Ces premières descriptions de maladie de Marek (MM) a suggéré que les changements pathologiques ne se sont produits que dans le système nerveux périphérique. La maladie était connue des aviculteurs sous le nom de « volaille paralysie » ou « paralysie de gamme ». **(BIGGS,2001)**

La maladie de Marek des volailles (paralysie infectieuse, neurolymphomatose) Est un lymphome provoqué par un virus du groupe *Herpes* touchant les gallinacés et en particulier les élevages de poules ou poulets. Cette maladie néoplasique hautement contagieuse, pouvant toucher des volailles très jeunes, est associée à des tumeurs nerveuses ou viscérales. Selon la pathogénicité de la souche virale et la résistance propre à chaque animal, la mortalité est plus ou moins élevée. Certains meurent en 3 semaines. Ceux qui guérissent restent porteurs sains. ([https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie de Marek](https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Marek)).

Le virus de la maladie de Marek (MMV) est un *Herpesvirus* oncogène hautement contagieux qui coûte à l'industrie mondiale de la volaille plus de 1 milliard de dollars par an (Morrow et Fehler 2004). Au cours de la seconde moitié du siècle dernier, le MMV a évolué de deux manières notables. Premièrement, l'évolution virale a érodé l'efficacité de vaccins initialement très protecteurs **(Witter 1997)**. MMV est l'une des rares études de cas bien documentées sur l'évolution de la résistance aux vaccins (Kennedy et Read 2017, Kennedy et Read 2018). Deuxièmement, la virulence du MMV a considérablement augmenté **(Witter 1997; Osterrieder et al. 2006)**. Lorsque la maladie a été décrite pour la première fois, elle était caractérisée par une paralysie transitoire chez les oiseaux plus âgés ; aujourd'hui, des souches

circulent qui tuent tous les oiseaux non protégés en moins de 10 jours (Read et al. 2015). Si ces trajectoires évolutives devaient se poursuivre, le fardeau économique de la maladie pourrait augmenter considérablement avec ce pathogène économiquement coûteux et intellectuellement intrigant. **(Bell et al, 2019)**.

En Algérie une enquête a été réalisée en 2012/2013, présente une analyse pathologique et épizootiologique des formes chroniques et aiguës de la MM observées chez les poules dans l'est du pays. Elle a touché des poules pondeuses âgées de 19 semaines et a conduit à un taux de mortalité moyen de 8,2%, présence Des lésions tumorales diffuses ou nodulaires dans le foie, la rate, le proventricule et rénales. Sur le plan microscopique, l'étude a mis en évidence un infiltrat lymphocytaire important dans le nerf sciatique. Ces résultats indiquent que la maladie est particulièrement liée aux formes viscérales aiguës et chroniques plutôt qu'aux formes nerveuses, oculaires ou cutanées. **(Zeghdoudi, 2015)**.

En Algérie, la vaccination est largement appliquée pour prévenir la MM dans l'industrie avicole. Cependant, le programme de vaccination contre la MM a fréquemment échoué et des foyers cliniques sont parfois signalés dans les troupeaux vaccinés. La présente étude rapporte une synthèse bibliographique sur la maladie de Marek en Algérie.

1. Historique de la maladie :

La maladie a été décrite pour la première fois par Josef Marek en 1907, comme une polynévrite des poulets âgés principalement avec une faible morbidité ou bien mortalité négligeables. Dans les années 60 le chemin de la maladie aiguë a commencé à prédominer dans la plupart des pays qui avaient une industrie avicole bien développée avec des pertes économiques **(Calnek et Witter, 1997; Trapp et Osterreider, 2010)**. Le contrôle de la maladie a été effectué avec l'introduction et large utilisation du vaccin contre l'herpès virus de la dinde (HVT), mais Dans les années 1970, l'efficacité du vaccin a diminué en raison d'interférences avec les anticorps maternels et émergence d'une souche dans le terrain du virus de la maladie de Marek (VEM) de plus grande virulence.

L'introduction d'un vaccin bivalent, avec HVT et la souche SB-1 de sérotype 2, au milieu des années 80, excellente protection que lorsque ses composants étaient utilisés séparément. Dans la décennie suivante, il est devenu nécessaire d'introduire un formulaire masse du vaccin atténué Rispens, fabriqué avec la souche CVI988 de sérotype 1, car les souches de terrain ont contourné l'immunité conférés par les vaccins en raison de l'augmentation continue de leur virulence **(Tian et al., 2011)**. Plus tard, certains rapports montrent les échecs du vaccin Rispens en Europe lorsqu'il est utilisé seul ou en combinaison avec les vaccins VEM sérotypes 2 et 3 suggérant l'émergence de souches hypervirulentes **.(Burgess et al., 2004; Schumacher et al., 2002)**.

Plus récemment, des foyers de la maladie ont été signalés dans des troupeaux vaccinés avec HVT, Rispens ou avec le vaccin 814 (vaccin commercial chinois) qui suggère l'émergence de souches très virulentes et très virulentes plus sur le terrain **(Buscaglia et al., 2004; Zuo et al., 2007; Chen et al., 2008; Teng et al., 2011)**.

Actuellement, la maladie continue d'être une grave menace pour l'industrie avicole. **(Tian et al., 2011)**.

2. Importance économique :

La maladie de Marek est l'un des plus grands dangers économiques pour les élevages de volailles du fait des saisies et baisses de performances en production de chair, la mortalité pour les volailles à vie longue et de la baisse de la production globale d'œufs.

(<https://www2.zoetis.fr/pathologies/volailles/maladie-de-marek>)

3. Etiologie :

La maladie de Marek est causée par un Herpes virus Gallid oncogène 2 (GaHV-2), également connu sous le nom de MMV-1 ou sérotype 1. Les herpesvirus sont des virus enveloppés dans une capsid e Icosaèdre. MMV est un virus à ADN linéaire double brin d'environ 175 kb de longueur codant pour 103 protéines (figure 1). GaHV-2 est strictement associé aux cellules dans tous les organes sauf le follicule de la plume, où les virions infectieux se répandent dans le milieu et environnement en tant qu'élément des pellicules et de la poussière. Les poulets sont sensibles à l'infection par MMV, mais certains des études génétiques suggèrent que des haplotypes spécifiques complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) peut confèrent une résistance à la progression de la maladie prévention de la neuropathie et de la formation de lymphomes.

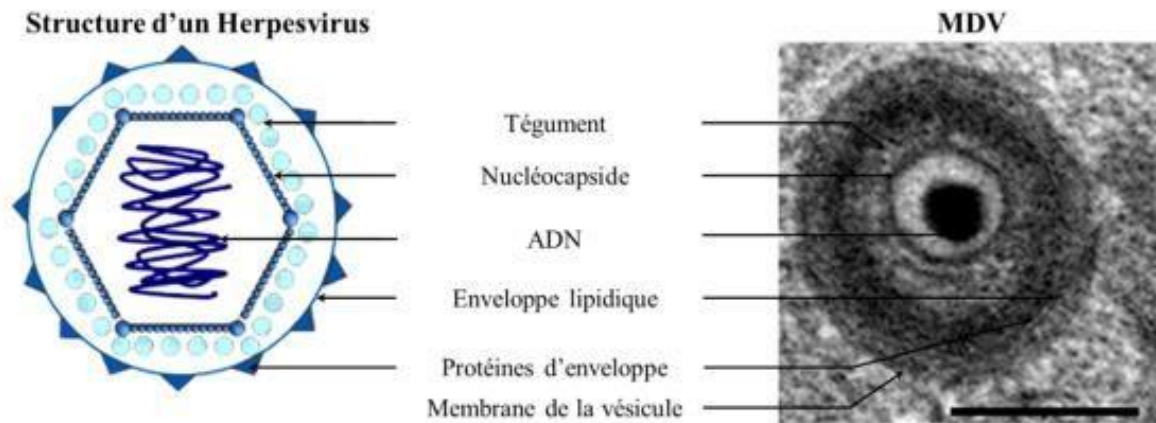


Figure 1 : Structure de l'herpes virus de la maladie de Marek. Représentation schématisée d'un herpes virus (à gauche) et photographie en microscopie électronique

à transmission d'une particule enveloppée de MMV cytoplasmique. La barre d'échelle représente 200nm. D'après **(Denesvreet al., 2007a)**

4. Epidémiologie :

4.1. Epidémiologie descriptive :

4.1.1. Infection naturel :

Le MMV est un agent pathogène aéroporté avec une infection survenant par inhalation. L'excrétion du virus se produit par l'épithélium du follicule des plumes infectées. La poussière et les squames résultant des cellules stratifiées mortes et des plumes peuvent alors rester dans l'environnement et servir de réservoir pour l'infection des poulets. Les signes cliniques sont variés et entraînent une morbidité et une mortalité significatives en fonction de la sensibilité génétique de l'hôte et de la virulence de la souche MMV. **(ATKINSet al ,2011).**

Les symptômes comprennent la polynévrite (hypertrophie de plusieurs nerfs périphériques), le lymphome viscéral (tumeurs affectant des organes tels que le cœur, le foie, la rate, etc.), une paralysie transitoire aiguë, une immunosuppression, un œdème cérébral et une éruption cutanée aiguë. Il y a eu un changement dans les types de signes cliniques depuis que la maladie a été détectée pour la première fois, lorsque la polynévrite chronique était le seul

signe. Depuis, la liste des signes cliniques décrits ci-dessus s'est progressivement élargie au fil des décennies.

4.1.2 Infection expérimentale :

L'infection expérimentale a pu être réalisée par injection d'extrait de foie des nerfs de rate de poumons et de sang des animaux récemment malade (**Bourhy et al.1988**).

Sur poussins, les différents inoculums expérimentés tels que le sang total, les leucocytes ou les lymphocytes purifiés ont tous donné des résultats positifs. Les oiseaux n'ayant pas contracté la maladie au cours des différents essais furent peu nombreux. Il est intéressant de constater que les poulets inoculés par des lymphocytes présentent tous des lésions macroscopiques et que l'histologie fut inutile pour déterminer la présence de la maladie. Tous les autres inoculums envisagés, tels que le sang et les leucocytes, ont nécessité une confirmation par l'histologie pour certains animaux paraissant indemnes. En 1970, CAUCHY en comparant des inoculums de leucocytes, d'hématies et de sang total parvenait à la conclusion que l'agent virulent se trouve véhiculé par les leucocytes et non par les érythrocytes du sang circulant. Nos résultats permettent de confirmer cette hypothèse et même de soulever la suivante : les lymphocytes seuls, soit 65 à 75 p. 10 des leucocytes totaux sont aussi virulents que toutes les cellules blanches réunies. Peut-être sont-elles les cellules « hôtes » intermédiaires préférentielles de l'agent virulent, cellules susceptibles de transporter dans tout l'organisme l'information virale. (**Cauchy et al .1974**).

4.1.3 Réceptivité :

Seule les gallinacés sont réceptifs à cette affection, plus les animaux sont jeunes, plus ils la contractent facilement. Les poulets âgés de 1 à 2 mois sont réceptifs, au-delà de 8 à 14 semaines les oiseaux ne sont sensibles qu'exceptionnellement. Chez les plus âgés elle est rare. De plus la réceptivité reconnaît des facteurs intrinsèques et des facteurs extrinsèques. (**saidi.1982**).

4.1.3.1. FACTEURS INTRINSEQUES :

➤ **La race :**

Toutes les races des gallinacés sont sensibles à cette affection surtout le poulet de chair qui est plus touchés.

➤ **L'Age :**

Surtout les poules âgées de 1 à 2 mois. Les animaux de 20 semaines ne sont atteints qu'exceptionnellement de la forme classique (la forme nerveuse ; paralysie des ailes et des pattes). L'incubation est plus longue, ils ont remarqué, que le temps de latence qui sépare l'infection et l'apparition des symptômes pour des poulets atteints à l'âge de 7 semaines, est de 122 jours, alors que chez les poussins de 1 semaine, élevés de la même manière et de la même race, la période de latence est de 33 jours.

➤ **Le sexe :**

Des chercheurs ont montré que le sexe n'influe pas sur la réceptivité et que l'atteinte était généralisée aux mâles comme aux femelles. Des injections d'œstrogènes à fortes doses n'ont pas modifié la réceptivité au virus chez le mâle.

4.1.3.2. FACTEURS EXTRINSEQUES :

➤ **La saison :**

L'affection est beaucoup plus fréquente à la fin de l'été que dans l'automne, sur des animaux nés au printemps âgés de 4 à 6 semaines.

➤ **Le milieu :**

Les poussières véhiculent le virus, donc les mesures hygiéniques traditionnelles ne suffisent pas pour préserver les troupeaux de l'atteinte du virus.

➤ **Le stress :**

Les oiseaux recevant une nourriture équilibrée et élevés dans des bâtiments convenables résistent mieux à l'infection virale. De plus, les agressions physiologiques tel que le transport, vaccinations etc...prédisposent les oiseaux à l'infection (**Saidi, 1982**).

4.1.4. Voies d'infection : infection, transmission et immunosuppression

Les poulets sont sensibles à l'infection par MMV. La transmission se produit par les voies respiratoires après l'inhalation de particules infectieuses d'MMV de l'environnement. L'activité phagocytaire des cellules du système immunitaire inné dans les poumons (macrophages et cellules dendritiques) provoque l'adsorption du virus et la dissémination vers les organes lymphoïdes (bourse, thymus et rate). Le récepteur de l'MMV à la surface cellulaire n'a pas été identifié par conséquent le mécanisme moléculaire derrière l'entrée dans la cellule n'est pas clair. Deux ou trois jours post-infection (pi), l'MMV est présent dans les organes lymphoïdes, de sorte que l'infection des cellules du système immunitaire adaptatif est établie en raison de son tropisme spécifique. L'infection cytolytique est particulièrement évidente 5-6 jours pi. MMV a un tropisme spécifique pour les cellules B. La nécrose des cellules B entraîne le recrutement de cellules inflammatoires, telles que les macrophages, les cellules T et les cellules B vers le site spécifique de la lésion. Les cellules T activées sont un point clé pour la progression de l'infection et de la pathogenèse car les cellules T au repos et les cellules T naïves sont réfractaires à l'MMV. Ces cellules T activées permettent la réplication virale et fournissent également le mécanisme pour établir la latence virale. À environ 7 à 8 jours pi, l'infection devient latente et il n'y a aucun signe d'infection lytique dans les organes lymphoïdes. À ce stade, l'application du diagnostic histologique fournirait un faux résultat négatif et des techniques de PCR seraient nécessaires pour détecter l'MMV dans les organes lymphoïdes et les lymphocytes du sang périphérique. Bien que l'MMV puisse infecter

différents organes de son hôte, la couche kératinisée de l'épithélium squameux stratifié du follicule de plumes est le seul site connu où sont produits des virions matures. Par conséquent, les follicules des plumes jouent un rôle central dans la transmission virale horizontale et l'épidémiologie de la SEP. Les particules virales infectieuses sont rejetées dans l'environnement, complètent le cycle de réplication virale et agissent comme la principale source d'infection pour les oiseaux sensibles, par inhalation de poussière ou de squames (figure 2). À ce jour, aucune transmission verticale de l'MMV n'a été signalée. À l'inverse d'autres virus, le contrôle de l'infection par MMV nécessite l'activité coordonnée des réponses immunitaires innées et adaptatives. L'interaction hôte-pathogène entraîne une réponse complexe avec la production de facteurs solubles, tels que les cytokines et les anticorps, qui soutiennent la fonction des cellules du système immunitaire y compris les macrophages, les cellules tueuses naturelles, les cellules T auxiliaires et les lymphocytes T cytotoxique. Le virus étant strictement associé aux cellules lymphoïdes, la réponse immunitaire à médiation par les lymphocytes T joue un rôle important dans le contrôle des infections ; tandis que les anticorps ne sont efficaces que lorsque le virus est sous forme libre ou lorsque les antigènes de MMV sont exprimés dans les cellules. **(lopez et al, 2019).**

L'entrée virale dans le système respiratoire chez les jeunes oiseaux marque la phase d'infection initiale. Par la suite, la réplication des particules virales induit des signaux pro-inflammatoires qui attirent les macrophages à activité phagocytaire dans les poumons. Les cellules infectées migrent vers les organes lymphoïdes (rate, thymus, bourse) et infectent les lymphocytes B et T activés qui provoquent une infection lytique primaire des cellules du système immunitaire (phase cytolytique précoce). Les lymphocytes T infectés entrent dans la phase de latence (échappement viral de la détection immunitaire). Par la suite, le virus migre vers la peau et se réplique dans le follicule de la plume, assemblant des particules infectieuses qui seront libérées dans la poussière et les squames. En rouge: phase infectieuse. La réplication virale secondaire dans les lymphocytes T génère une autre phase d'immunosuppression et éventuellement le

développement de tumeurs (phase de transformation). En carré noir: méthode de détection pour le diagnostic.

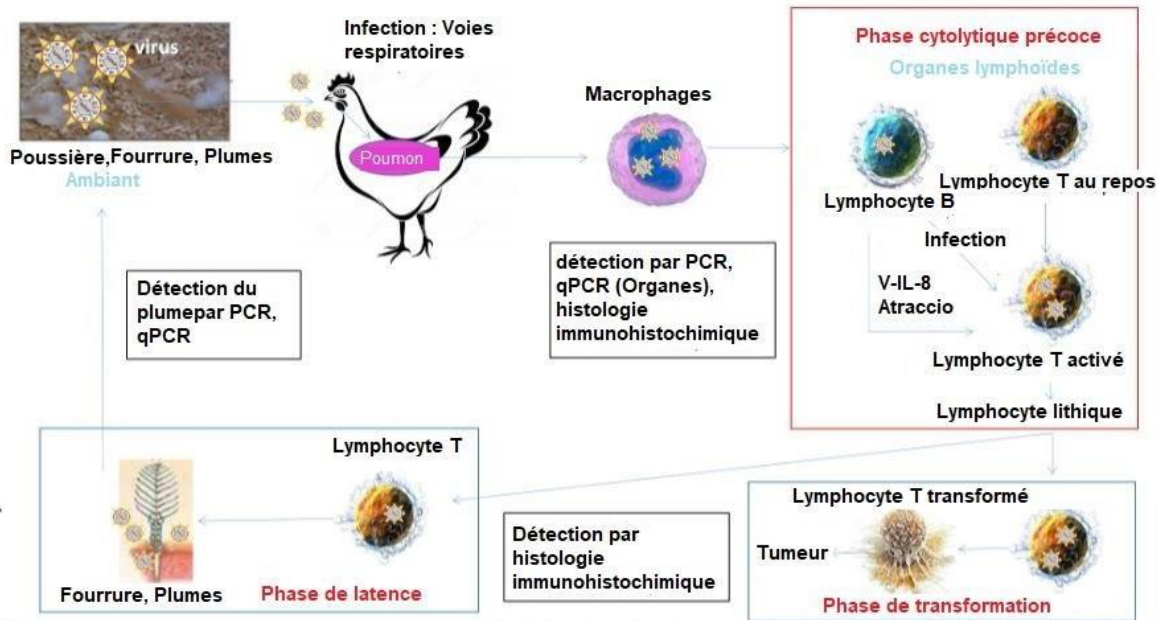


Figure 2 : L'entrée virale dans le système respiratoire chez les jeunes oiseaux marque la phase d'infection initiale. Par la suite, la réplication des particules virales induit des signaux (Osterriederet al., 2006).

4.2. Epidémiologie synthétique

De nombreux facteurs peuvent agir sur l'incidence de la MM. Ils comprennent l'âge au moment de l'exposition, la constitution génétique, le niveau des anticorps maternels, la virulence de la souche virale, le sexe de l'hôte et des facteurs de complication comme une infection avec d'autres agents immunosuppresseurs. L'infection initiale et la propagation dans l'hôte se produisent par contact direct de cellule à cellule. La voie d'entrée du virus est respiratoire, puis celui-ci atteint les organes lymphoïdes principaux (rate, thymus et bourse de Fabricius). Le mécanisme du transfert des voies respiratoires vers les organes lymphoïdes n'est pas bien connu, mais les macrophages semblent être impliqués. Trois jours après l'inoculation, une « Infection productive-restrictive » peut être détectée dans les organes lymphoïdes. Le terme d'« infection

productive-restrictive» est utilisé car l'infection est strictement associée aux

cellules. Le début de l'infection cytolitique se produit principalement dans les cellules B in vivo et dans la plupart des cellules en culture, où les virions produits sont non enveloppés et donc non infectieux. L'infection cytolitique stimule une réponse inflammatoire chez l'hôte, conduisant à l'activation des cellules T. Dans les organes lymphoïdes primaires, l'« infection productive restrictive » est caractérisée comme une réticulite aigue avec infiltration par des macrophages et des granulocytes. Une hyperplasie des cellules réticulaires peut se produire, d'où une splénomégalie. Après une primo-infection, les herpesvirus changent généralement vers une forme latente de l'infection et peuvent être réactivés périodiquement tout au long de la vie de l'hôte. Après 4 à 5 jours d'infection par le GaHV2 on observe ce changement dans les lymphocytes.

Bien que l'infection cytolitique soit simplement représentée par des cellules B avec quelques cellules T, l'infection latente se produit principalement dans les lymphocytes T. Ces cellules T infectées de façon latente portent l'antigène Ia, indiquant qu'il s'agit de lymphocytes T activés. Dans la phase latente de la MM, il est difficile de mettre en évidence l'antigène viral ou des particules virales in vivo, mais le virus peut être retrouvé in vitro. L'expression du génome viral est limitée à quelques transcriptions, transcrite à partir des régions répétées du génome. Chez les poulets sensibles, une deuxième vague d'infection cytolitique peut se produire dans les deux à trois semaines suivant l'infection, aboutissant à une immunosuppression permanente. Cette « Infection productive restrictive » conduit à la formation de corps d'inclusion intranucléaire, à la destruction des cellules et à la formation de lésions nécrotiques dans les tissus épithéliaux, y compris les reins, le pro-ventricule et l'épithélium des follicules pileux (EFP). A ces sites on observe la cytolise des lymphocytes infectés comme dans les organes lymphoïdes primaires. L'infection complètement productive, qui a lieu dans l'EFP, permet le développement des virus infectieux enveloppés. La plus grande concentration de virions dans l'EFP peut être trouvée dans les échantillons prélevés sur les poulets dans les trois à cinq semaines suivant l'inoculation. La transformation de l'infection se produit dans les lymphocytes T CD4+ des poulets et n'a été observée qu'avec les souches

virulentes de GaHV-2.

Les recherches actuelles indiquent qu'une (ou plusieurs) partie du génome du GaHV-2 peut agir de concert avec des facteurs cellulaires pour induire la transformation. L'analyse de la transcription du gène du virus GaHV-2 dans les lymphomes induits et dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes transformées par ce virus a démontré que cette transcription du gène viral est limitée aux répétitions accompagnant une seule séquence longue et une seule séquence courte. Ainsi, une grande attention a été portée sur l'identification et la caractérisation des transcriptases virales codées dans ces régions. Les candidats viraux impliqués dans la transformation comprennent Meq, VIL-8, pp38 et deux petits cadres ouverts de lecture, pp14 et P7. L'infection pleinement productive résulte de l'excrétion du virus présent dans les follicules plumeux. La desquamation de ces follicules contenant le virus GaHV-2 enveloppé permet la contamination des autres volailles. Les oiseaux infectés présentent ou non les signes cliniques de la maladie et peuvent excréter le virus de façon sporadique durant toute leur vie.

Les Squames infectieuses des follicules plumeux peuvent être propagées sur de longues distances et sont très contagieuses. Il n'y a pas de transmission verticale par l'œuf. Une transmission horizontale dans les couvoirs par la contamination de la coquille est peu probable en raison des conditions environnementales défavorables. **(Nair, 2008).**

5. Pathogénie

L'infection naturelle par le virus de la maladie de Marek se produit par la muqueuse respiratoire après que les poulets ont inhalé des squames provenant de poulets infectés. Les premiers événements dans les poumons après l'exposition à la plume et aux débris de cellules épithéliales squameuses contenant les particules virales restent flous. Afin d'élucider les conséquences virologiques et immunologiques de l'infection par le MMV pour les voies respiratoires, des poulets ont été infectés par administration intratrachéale de squames infectieuses. Les différences entre les poulets sensibles et résistants étaient immédiatement apparentes, avec une répllication virale retardée et un début plus précoce de la production

d'interféron (IFN)- γ chez ces derniers. Les cellules T CD4+ et CD8+ entouraient les cellules infectées dans le poumon. Bien que la réplication virale était évidente dans les macrophages, les cellules B pulmonaires étaient le principal type de cellule cible chez les poulets sensibles après une infection intratrachéale par le MMV. En conséquence, l'épuisement des cellules B a réduit la virémie et considérablement affecté la pathogénèse chez les poulets sensibles. (Voir figure 3 et 4) (Baaten BJ et al ;2009).

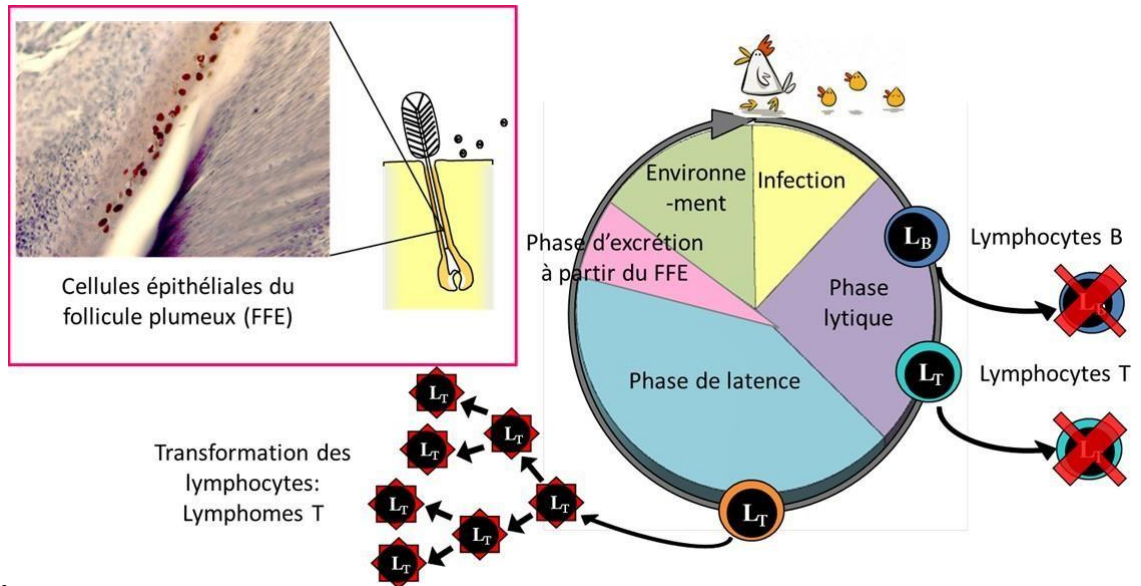


Figure 3 : Représentation schématique des différentes étapes de la pathogénèse de la maladie de Marek.

LB : Lymphocytes B, LT : Lymphocytes T. Adapté de (Nair, 2008). Photographie des cellules infectées du FFE d'après (Blondeau et al.,2007)

In vivo et dans la plupart des cellules en culture, où les virions sont produits, ils sont non enveloppés et donc non infectieux. L'infection cytolitique stimule une réponse inflammatoire chez l'hôte, conduisant à l'activation des cellules T. Dans les organes lymphoïdes primaires, l'«infection productive restrictive» est caractérisée comme un réticulite aiguë avec infiltration par des macrophages et des granulocytes. Une hyperplasie des cellules réticulaires peut se produire, d'où une splénomégalie

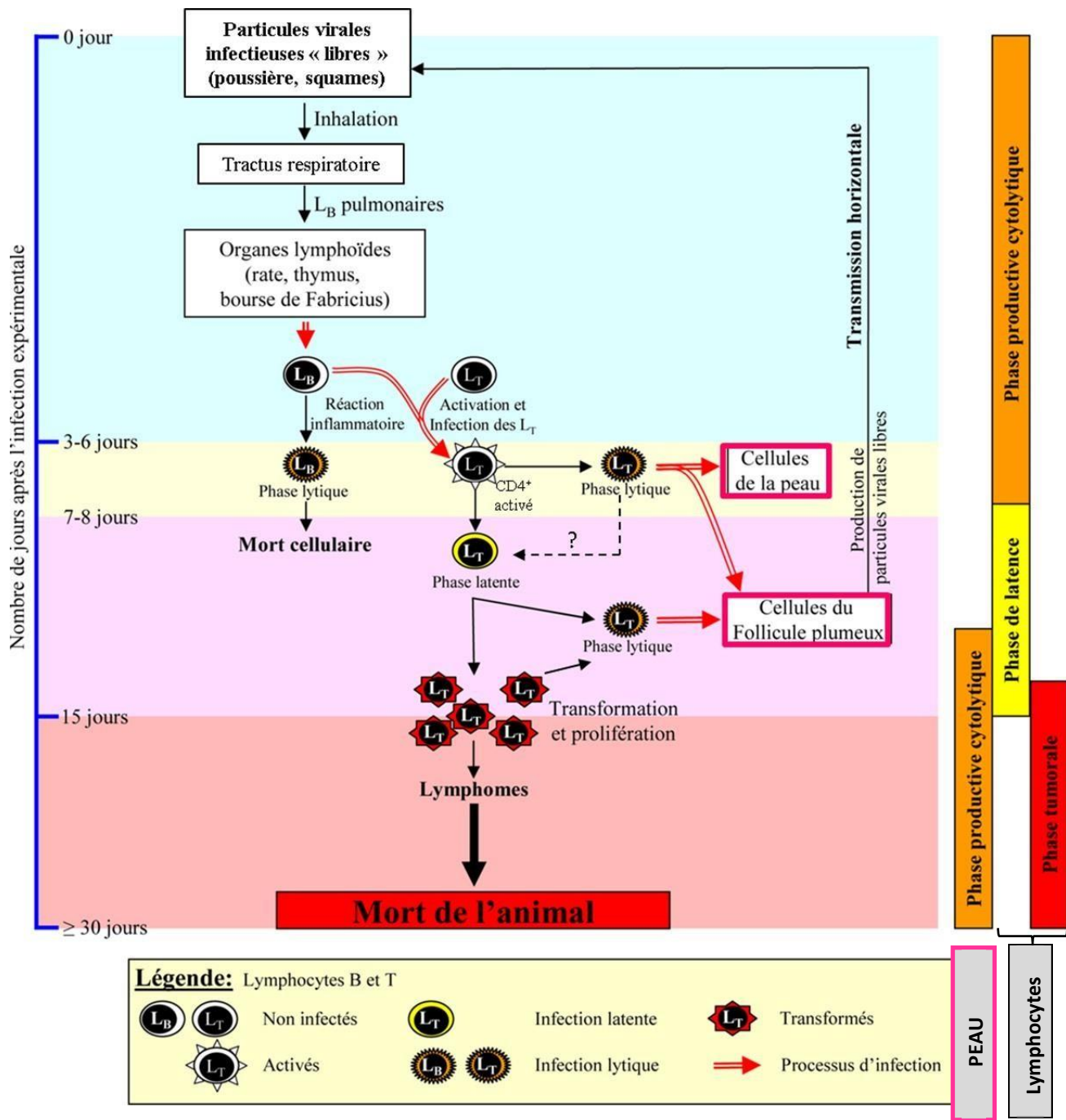


Figure 4: Chronologie de la pathogenèse de la maladie de Marek induite par une souche virulente du MMV, depuis la pénétration du virus dans les voies respiratoires de l'animal jusqu'à sa mort. D'après (Fragnet,2004).

6.Symptômes :

Les volailles atteintes de tumeurs viscérales peuvent développer une dépression et la cachexie survient généralement avant la mort. L'infiltration cellulaire des nerfs périphériques, entraînant une hypertrophie étendue, la disparition des stries et la paralysie sont des caractéristiques du MM classique (figure5-6-7-8). Les nerfs périphériques chez les oiseaux peuvent présenter une infiltration lymphatique, entraînant une paralysie partielle et/ou une expansion du nerf vague affecté. Le GaHV-2 peut également infecter le cerveau, provoquant une paralysie temporaire ou une maladie neurologique persistante. La cécité est liée à une infiltration lymphatique de l'iris (figure 10). La forme cutanée (appelée « leucémie cutanée ») est localisée dans les follicules pileux des plumes (figure9). Des lésions massives peuvent impliquer des follicules pileux dispersés, ou elles peuvent fusionner et une rougeur de la peau est souvent remarquée. Les tumeurs viscérales sont les lésions les plus fréquentes, mais différentes localisations peuvent être observées, généralement liées à plusieurs combinaisons possibles. La tumeur affecte principalement le foie, la rate, les gonades, les reins, le cœur et les glandes gastriques. À l'examen microscopique, les lymphomes de la MM sont caractérisés par un mélange de lymphocytes pléomorphes. Certaines de ces cellules sont probablement des cellules tumorales vraies qui portent les antigènes de surface des cellules T et l'antigène Meq du GaHP-2 exprimé au niveau de toutes les tumeurs dans la MM ; d'autres sont probablement des cellules T et B de l'hôte réagissant contre les antigènes viraux et tumoraux.(Brugère-Picoux et al.2011)

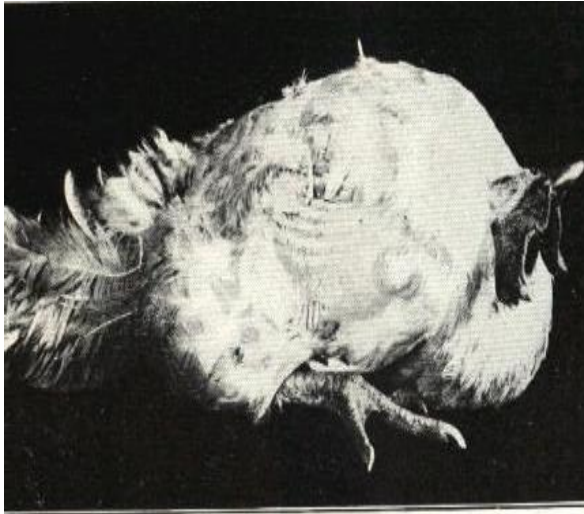


FIG. — Torticolis.

Figure 5 : Torticolis (*Lesbouyries, 1965*)



FIG. — Attitude du griffer.

Figure 6: Attitude du griffer (*Lesbouyries, 1965*)

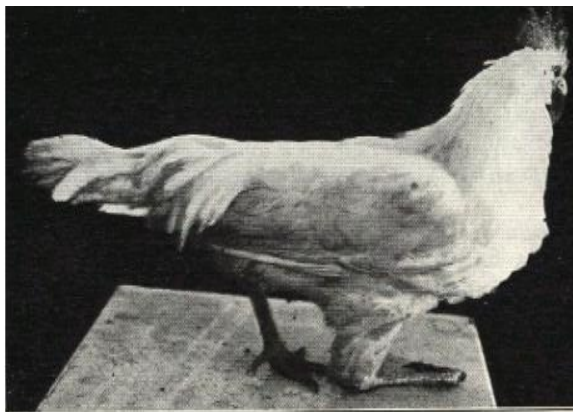


FIG. — Paralyse et déviation de la patte.

Figure 7 : paralyse et déviation de la patte (*Lesbouyries, 1965*)



Figure 8 : paralyse totale (*Lesbouyries, 1965*)



Figure 9 : Folliculite de bulbes plumeux (Didier, 2001)



Figure 10 : A gauche : œil normal de poulet et à droite : œil de poulet atteint de la maladie de Marek. (Didier, 2001)

6. Lésions macroscopiques et microscopiques

6.1 . Lésions macroscopiques

L'étude lésionnelle fait ressortir une atteinte exclusive du foie, de la rate, des reins, du proventricule, de la grappe ovarienne, des intestins et du cœur. Les modifications trophiques se manifestent sous formes nodulaires ou diffuses avec une hypertrophie plus ou moins importante de l'organe respectif. Chez les reproducteurs, les lésions hépatiques ont le plus

souvent consisté en une hypertrophie de l'organe associée à la présence de nodules, généralement multiples et de petite taille, aplatis et de couleur blanchâtre (figure 11) alors que des lésions diffuses entraînant un aspect marbré, une décoloration générale et une hypertrophie de l'organe (figure 12) ont plus souvent été rencontrées chez les poulets de chair. L'hypertrophie de la rate notée dans les 2 types de production a été associée à la présence de nodules proéminents à la surface ou incorporés dans le parenchyme modifiant sa couleur et sa consistance (figure 13). Le pro-ventricule a souvent présenté une muqueuse épaissie parfois ponctuée d'hémorragies. Les lésions de la grappe ovarienne se traduisent par une prolifération de nodules la transformant en un agrégat dur ou par des modifications des ovules qui deviennent piriformes, flasques ou atrophiés. L'hypertrophie des reins a constamment été présente et couplée avec des lésions nodulaires ou diffuses des autres organes cités (figure 14). De plus, les reins ont présenté un aspect opalescent et luisant caractéristique. L'atteinte du cœur et des intestins s'est avérée rare et s'est caractérisée par la présence d'un nodule solitaire et volumineux au niveau du cœur et de multiples nodulesgraisseux tout le long de l'intestin.



Figure 11: Hypertrophie du foie due à la présence de nombreux nodules blanchâtres (flèche) chez poule reproductrice morte à l'âge de 30 semaines. (**HOFFMANN R. 1980**).



Figure 12: Hypertrophie et décoloration du foie due à la présence diffuse dans le parenchyme de nombreux nodules blanchâtres (flèche) chez un poulet de chair mort à l'âge de 48 jours (**HOFFMANN R. 1980**).



Figure 13 : Hypertrophie de la rate chez une poule reproductrice âgée de 32 semaines (gauche) par rapport à une rate de taille normale (droite). (**HOFFMANN R. 1980**).

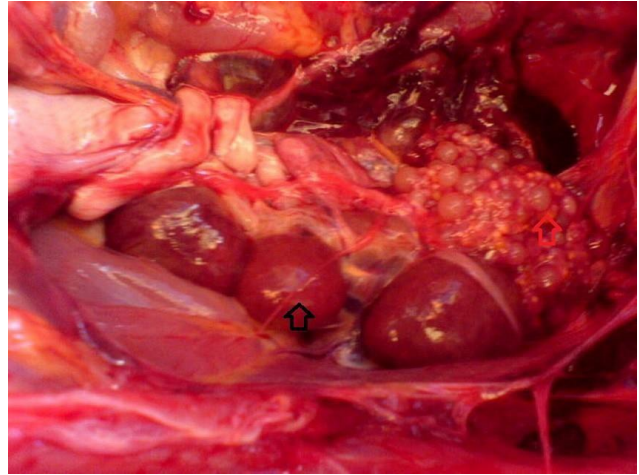


Figure 14 : Hypertrophie des reins d'aspect opalescent (flèche noire) et atrophie de la grappe ovarienne (flèche rouge) chez une poule reproductrice morte à l'âge de 35 semaines. (**HOFFMANN R. 1980**).

6.2. Lésions microscopiques

Le développement de la maladie de Marek (paralysie aviaire ; neurolymphomatose) a été étudié par examen des nerfs périphériques et d'autres tissus à différents moments après l'infection de jeunes poussins par la souche HPRS-814 de la maladie de Marek.

Trois types de lésions nerveuses ont été retrouvés :

- Type A : caractérisé par une prolifération de cellules lymphoïdes, la présence de cellules de la maladie de Marek, et parfois une démyélinisation et une prolifération de cellules de Schwann.
- Type B : caractérisé par une infiltration diffuse de plasmocytes et principalement de petits lymphocytes, généralement un œdème inter neuronale, parfois une démyélinisation et une prolifération des cellules de Schwann.

- Type C : caractérisé par une légère infiltration de plasmocytes et de petits lymphocytes. Une lésion mixte de type A et B a également été trouvée.

Chez certains oiseaux, la prolifération est progressive et ils succombent au début de la maladie avec une infiltration tumorale des nerfs et souvent d'autres organes. La démyélinisation et d'autres modifications du tissu nerveux semblent être secondaires à la prolifération lymphoïde. Chez d'autres oiseaux, la prolifération des cellules lymphoïdes dans les nerfs est amnistiée et la lésion prend un aspect plus inflammatoire. **(Payne,1967)**

7. Diagnostic :

La maladie de Marek représente une pathologie très complexe. Des progrès sont réalisés par Biggs (1961) et Campbell (1961), qui ont proposé de différencier la MM étiologiquement des autres maladies lymphoprolifératives.

Les indications typiques d'une infection par le MMV dans un troupeau comprennent la paralysie à la suite d'une infiltration lymphoïde dans les nerfs périphériques, de lymphomes dans divers organes, immunosuppression, dépression sévère, cécité et lésions cutanées, qui peuvent tous s'accompagner de signes non spécifiques tels qu'une perte de poids, anorexie et pâleur. Actuellement, les symptômes de la MM sont classés en deux formes : « classiques » forme neurale de paralysie aviaire et « leucose aiguë » avec tumeurs lymphomateuses au niveau des organes viscéraux.

La distinction entre les formes classiques, les formes aiguës et les paralysies passagères sont généralement peu distinctes, car des symptômes similaires peuvent être associés à toutes les formes de la MM. Tous ces changements pathologiques sont associés à une infiltration de cellules lymphoïdes proliférantes dans les organes tels que le foie, les reins, la rate, les gonades, le cœur, le pro-ventricule, les muscles, la peau et les nerfs périphériques. Cependant, d'autres signes cliniques et une mortalité précoce sont associés à une infection cytolitique sévère des tissus

lymphoïdes peuvent également être observé chez les oiseaux infectés par les pathotypes vvMMV ou vv + MMV.

La pathogénèse du MMV chez les oiseaux sensibles peut être fortement influencée par d'autres infections virales ou bactériennes immunosuppressives. L'infection par le virus de l'anémie infectieuse du poulet (CIAV) (**Otaki et al., 1988; Miles et al., 2001**), ou Co-infection des oiseaux par le virus de la leucose aviaire (ALV) et le MMV peut également se produire, entraînant une dépression de l'immunité induite par le vaccin MM (**Witter et al, 1979**) et l'intégration potentielle de séquences rétrovirales dans le génome du MMV (**Isfort et al., 1992; Davidson et al., 1995**). Cette double infection des poulets avec ALV et/ou MMV ont également des conséquences importantes pour le diagnostic différentiel correct de la MM ou de la leucose lymphoïde (LL) en raison de la pathologie similaire induite par ces virus. Certaines des caractéristiques utiles permettant de différencier le MM du LL (**Biggs, 1976 ; Powell et Payne, 1993**).

7.1. Diagnostic différentiel

Plusieurs nouveaux critères ont été testés pour aider à réaliser le diagnostic différentiel des tumeurs induites par le virus de la maladie de Marek (MMV) de celles induites par le virus de la leucose aviaire (ALV) et celui de la réticulo-endothéliose (REV). A partir de tumeurs induites par inoculation de souches spécifiques de MMV, ALV et REV, seules ou associées, il a été testé la quantité d'ADN de MMV par PCR en temps réel, l'expression de l'oncogène Meq de MMV, l'expression de différents marqueurs associés à la transformation (le CD30, l'antigène de surface associé à la maladie de Marek ou MATSA, et le p53), et le niveau de méthylation de l'ADN dans les cellules des tumeurs. De plus, les tissus infectés latents par le MMV et les tissus non infectés ont été testés comme témoins. Les tumeurs induites par le MMV avaient environ 102 fois plus de copies d'ADN de MMV que les autres tissus infectés latents par le MMV, ou que

les tumeurs induites par le rétrovirus chez les animaux vaccinés MMV. En outre, l'antigène Meq du MMV a été exprimé de façon attendue au niveau de toutes les tumeurs dues au MMV mais il n'a pas pu être détecté dans les tissus infectés latents par le MMV ou dans les tumeurs induites par le rétrovirus chez les animaux vaccinés MMV. Les autres marqueurs étudiés n'ont pas été spécifiques du MMV et par conséquent présentaient une valeur limitée pour le diagnostic. Néanmoins, certains de ces marqueurs pourraient avoir une valeur potentielle en recherche du fait qu'ils aident à identifier les cellules transformées.

(<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03079450500179715>)

Tableau 1 : diagnostic différentiel entre la maladie de Marek, la leucose lymphoïde et la réticuloendothéliose

Caractéristique	Maladie de Marek	Leucose lymphoïde	Réticuloendothéliose
Age	Tout âge, habituellement vers 6 semaines ou plus	Pas en dessous de 16 semaines	Pas en dessous de 16 semaines
Signes clinique (paralyse)	Paralyse fréquente	Non spécifiques	Non spécifiques
Incidence	Souvent plus de 5 % dans les élevages non vaccins Rare dans les élevages vaccinés	Rarement plus de 5 %	Rare
Lésions macroscopiques -Atteinte Nerveuse	Fréquente	Absente	Rare

Tumeurs au niveau de la peau, des muscles, et du proventricule	Parfois	Normalement absentes	
Lésions microscopiques Atteinte nerveuse	Oui	Non	Rare
Tumeur du foie	Souvent périvasculaire	Focale ou diffuse	Focale
Atteinte de la rate	Diffuse	Souvent focale	Focale ou diffus
Bourse de Fabricius	Tumeur interfolliculaire et /ou atrophie des follicules	Tumeurs intrafolliculaires	Tumeurs intrafolliculaires
Système Nerveux central	Oui	Non	Non
Prolifération lymphoïde au niveau de la peau et des follicules plumeux	Oui	Non	Non

Cytologie des tumeurs	Cellules lymphoïdes plésiomorphes comprenant des lymphoblastes, des lymphocytes de toute taille et des cellules réticules. Rarement des lymphoblastes seuls	Lymphoblastes	Lymphoblastes
Catégorie des Cellules néoplasiques	Cellules T	Cellules B	Cellules B

8. Diagnostic différentiel entre la Maladie de Marek (MM) et leucose lymphoïde

(LL) et (MM) sont les principales maladies causant des tumeurs lymphoïdes dans des poulets représentant des pertes économiques élevées. L'examen clinique n'a pas permis de poser un diagnostic définitif en raison de leur présentation similaire des lésions. Donc dans ce travail on vise le diagnostic et la différenciation de la MM et de la LL en utilisant une cytologie simple et une nouvelle technique de l'immunocytologie. Un examen cytologique a été réalisé sur lames avec empreintes tumorales tactiles colorées par une simple coloration de Giemsa. Le diagnostic a été principalement posé à la base sur la morphologie de la population cellulaire. Dans la présente étude, sur un total de 595 cas examinés, 502 cas avaient une population de cellules lymphocytaires pléomorphe évocatrices de MM et 53 les cas avaient une population de cellules lymphocytaires/lymphoblastes uniforme suggérant une LL, tandis que les 40 autres cas

sont restés peu concluant. Un diagnostic définitif a été posé après avoir effectué une immunocytologie à l'aide d'anticorps spécifiques qui a révélé que 518 cas présentaient une réactivité pour l'oncoprotéine Meq spécifique de la MM et 77 cas ont montré une immunoréactivité pour IgM dans les cellules B transformées confirmant la LL. La technique d'immunocytologie a été utile pour détecter les agents pathogènes viraux humains et MM, chez la volaille a été appliqué pour la première fois sous forme de roman, simple, rapide et peu coûteux, technique qui pourrait être utilisée comme test alternatif pour détecter et différencier efficacement MM et LL chez les volailles.

Des techniques de laboratoire rapides et plus sensibles sont requis pour diagnostiquer de manière différentielle les tumeurs lymphoïdes induites par des virus chez les volailles, à savoir : La maladie de Marek (MM) et la leucose lymphoïde (LL) Une variété de critères est couramment utilisée dans le diagnostic des volailles lymphomes. Critères épidémiologiques, principalement l'âge de poulets atteints, peut aider au diagnostic puisque MM des lymphomes qui ont tendance à apparaître plus tôt que les lymphomes induits par les rétrovirus. Bien que, c'est vraie dans certains cas, le critère d'âge n'est pas absolu car les lymphomes MM peuvent également apparaissent chez les poulets plus âgés. Dans la plupart des cas, le diagnostic repose sur des critères pathologiques, notamment la répartition des lésions et les critères histologiques et aussi les caractéristiques des cellules tumorales. Cependant, les critères pathologiques ne sont pas toujours adéquats. Type de cellule tumorale et la caractérisation moléculaire du rétrovirus intégré sont critères utiles pour le diagnostic, bien que peu utilisés. Ces deux maladies sont difficiles à différencier grossièrement et parfois l'image microscopique soulève également des questions.

Lorsqu'une des maladies est suspectée, il devient obligatoire d'« exclure » ou de « déclarer » la présence d'une autre maladie.

Chacune de ces maladies peut survenir en combinaison, et aussi le génome d'un virus peut être détecté sans examen clinique maladie ou avec une autre maladie parce que les trois virus (MMV, LLV et virus de la réticulo-endothéliose) sont omniprésents. Ainsi, « exclure » une

infection sera plus utile que « régner ». Technique moléculaire de la chaîne polymérase (PCR) ne peut pas être utilisée comme un test très utile pour confirmation de ces maladies en raison de la nature ubiquitaire de ces virus.

Caractérisation et caractéristiques morphologiques des types de cellule (cellules B ou cellules T) a été signalé pour faciliter la différenciation des lymphomes causés par la MM de LL. Le défaut de cette technique c'est que la simple caractérisation du type cellulaire ne parvient pas à différencier entre lymphocytes normaux et les lymphocytes transformés. Ainsi un marqueur spécifique qui pourrait identifier les lymphocytes transformés peut aider dans un tel diagnostic différentiel de ces deux maladies. L'un de ces marqueurs est l'EcoRI Q-codé de Marek protéine ou oncoprotéine Meq qui obtient immanquablement exprimé dans les lymphomes MM. Ainsien « excluant » ou « infirmer » MM affinera le diagnostic de la LL.

En particulier, en cas de LL, les cellules B transformées expriment IgM à leur surface qui pourraient être détectées immunocytologiquement à l'aide d'anticorps spécifiques.**(Kumar,M et al ; 2018).**

9. Pronostic

Le pronostic est défavorable dans tous les cas, avec des rapports de guérison spontanée mais incomplète. Mais nous ne sommes pas intéressés à élever des bondes qui seront comme source du virus. **(Saidi, 1982).**

10.Traitement

La lutte contre la maladie de Marek doit reposer sur une bonne prévention. Toute la pharmacopée anti-tumorale a connu un succès à court terme, mais en fait tout traitement est illusoire. Dans les cas bénins, nous pouvons essayer de traiter avec de la vitamine B1, mais nous

produirons alors des porteurs et des propagateurs du virus, ce qui constituera une menace pour l'élevage, mais aussi pour ceux qui sont à proximité. C'est pour cette raison le meilleur traitement sera la réforme **(Didier, 2001; Saidi, 1982)**.

Il n'existe aucun traitement efficace de la MM, mais l'administration correcte d'un vaccin approprié et une bonne biosécurité de l'élevage peuvent prévenir la maladie clinique. Les troupeaux de volailles sont habituellement vaccinés, soit in ovo au 18^e jour d'âge de l'embryon ou à l'éclosion. Parmi les vaccins disponibles, le vaccin CVI988/Rispens assure la meilleure protection contre les souches hautement virulentes éprouvées. Aucun des vaccins actuels n'offre une immunité stérilisante et les troupeaux vaccinés peuvent être encore infectés par des virus GaHV-2 virulents qui se répliquent, se propagent par les squames de l'ÉFP, infectant ainsi d'autres poulets, ce qui a certainement contribué à augmenter la virulence des souches du terrain. Dans les zones à forte densité d'élevages de poulets, confrontées aux souches les plus virulentes, des niveaux élevés de biosécurité doivent être maintenus pour éviter l'exposition précoce des poussins au virus GaHV-2 et l'emploi des vaccins polyvalents (MeHV-1 + CVI988/Rispens ou MeHV-1 + RB1B + CVI988/Rispens) doit être envisagé. Il a aussi été préconisé récemment d'utiliser le MeHV-1 (HVT) en tant que vecteur pour un vaccin recombinant contre le virus influenza aviaire hautement pathogène H7N1 et la MM (Li et al. 2011). De même, un vaccin vecteur vivant MeHV-1 (HVT) codant la protéine VP2 de la maladie de Gumboro (MG) s'est révélé efficace pour lutter à la fois contre cette maladie et la MM. Il s'est révélé compatible avec la souche CVI988/Rispens (administration à l'âge d'un jour), leur association permettant ainsi de lutter plus efficacement contre les souches très virulentes vvGaHV-2 **(Lemière et al. 2011)**.

11. Prophylaxie :

11.1 Prophylaxie sanitaire :

Cette précaution ne peut être utilisée que pour les troupeaux expérimentaux ou les troupeaux de sélection de base. Dans un environnement contaminé, les œufs doivent être désinfectés

dans les deux heures suivant la ponte afin de détruire toutes les particules toxiques qui adhèrent à la coquille humide pendant la ponte. Les poussins doivent être protégés du virus pendant la première semaine après la naissance afin d'établir une protection vaccinale.

(<https://www.memoireonline.com/12/08/1665/Maladie-de-Marek-importance-Diagnostic-et-prophylaxie.html>)

D'autres mesures sanitaires sont à pratiquer :

- Mesures de biosécurité afin de prévenir la propagation entre les troupeaux et entre les lots
- Séparer les oiseaux par groupes d'âge
- Éviter les élevages multi-âges
- Lavage, désinfection et vide sanitaire des bâtiments
- Ne pas utiliser la litière de lots précédents
- Assurer une bonne ventilation et établir une pression positive à l'intérieur des bâtiments

L'étude de Boulianne et al en 2011, a démontré que les risques de maladie de Marek diminuent de 90% et la mortalité de 30% dans les troupeaux d'oiseaux du même âge comparativement aux fermes multi-âges. Les chances de maladie de Marek augmentent de 4,3 lorsque les oiseaux sont élevés sur le sol comparativement aux oiseaux élevés en cage. Les chances de maladie de Marek augmentent de 3,7 lorsque l'on compte plus de 3 oiseaux par cage, comparativement à 1,2 ou 3 oiseaux.

11.2 Prophylaxie médicale

11.2.1. La vaccination

Les vaccins vétérinaires représentent actuellement 26 % du marché des médicaments vétérinaires au niveau mondial (source IFAH). Ce pourcentage montre l'importance des vaccins en santé animale. Il s'explique en partie par le nombre d'espèces animales domestiques et

sauvages concernées ainsi que par la spécificité des vaccins, les vaccins multi-espèces étant peu nombreux (rage, tétanos,...). Il faut également tenir compte du nombre d'animaux domestiques concernés ; en 2010, on estimait à vingt milliards le nombre d'animaux de rente utilisés pour satisfaire les besoins de plus de six milliards d'habitants sur terre, et ces chiffres sont en constante augmentation. L'animal phare de ce siècle étant, pour diverses raisons, le poulet. La vaccination vétérinaire a permis l'éradication de la peste bovine, un véritable fléau, deuxième maladie d'origine virale à être éradiquée après la variole humaine. Cette éradication a été officiellement déclarée l'année dernière (2011), conjointement par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Une particularité des vaccins vétérinaires est l'existence de vaccins DIVA (Differentiating infected from vaccinated animals), permettant la distinction entre animaux simplement vaccinés et animaux infectés même s'ils ont été vaccinés. Cette stratégie « DIVA » est particulièrement intéressante dans le cadre du contrôle réglementé de certaines maladies animales, comme la fièvre aphteuse, la rhinotrachéite infectieuse bovine, la maladie d'Aujeszky, et bientôt la peste porcine classique. Les vaccins de type DIVA, s'accompagnent obligatoirement d'un test de diagnostic sérologique permettant cette distinction. Une autre particularité est la vaccination d'espèces animales sauvages comme le renard contre la rage, ou le sanglier contre la peste porcine classique. Il faut également mentionner la vaccination du poulet « in ovo », au 18ème jour de la période d'incubation, par exemple pour prévenir la maladie de Marek, et la vaccination double (vecteur et insert), comme la vaccination simultanée du poulet contre la maladie de Marek et la maladie de Gumboro. Enfin, la vaccination animale peut avoir pour dessein de protéger la santé publique comme le montre la vaccination du poulet contre la salmonellose. (Pastoret, P. P. 2012).

11.2.2. Historique de découverte et d'évolution des vaccins contre la maladie de marek :

Malgré l'introduction de la vaccination à la fin des années 1960, le virus continue de circuler dans les élevages et induit des pertes économiques importantes au niveau mondial. En effet, les

vaccins actuellement disponibles assurent une protection efficace contre le développement des tumeurs mais n'entravent pas la réplication et la dissémination du virus.(Churchill et al, 1969)

Rapidement après l'identification du virus en cause de la maladie de Marek, le premier vaccin contre le virus a été développé par Churchill et collaborateurs en atténuant la souche virale oncogène HPRS-16 (GaHV-2) par passages successifs sur cellules de rein de poulet (Churchill et al, 1969). Ce vaccin a ensuite été très vite remplacé par une souche vaccinale naturellement apathogène, l'herpesvirus de la dinde, HVT (Meleagrid herpesvirus 1 ou MeHV1) (**Witter et al, 1970**).

La mise en place de cette stratégie vaccinale aux Etats-Unis a permis de contrôler la propagation de la maladie de Marek et de nettement diminuer le taux de mortalité des poulets. Le vaccin HVT seul ou en combinaison avec d'autre vaccin est encore aujourd'hui largement utilisé (**Witter et al, 1970**).

Parallèlement, Rispens et al ont isolé en 1972 une souche naturellement peu virulente chez le poulet, la souche CV1988. Après atténuation du virus par passages successifs sur des cultures de fibroblastes primaires de canard, cette souche a été utilisée comme vaccin depuis 1973 en Europe, puis plus tard aux Etats-Unis dans les années 1990. Il faut noter que CV1988 est un vaccin très efficace contre des souches hautement virulentes de virus et il reste à l'heure actuelle un vaccin de virus de la maladie de Marek de référence utilisé dans le monde.

En vue de contrer l'émergence de souches de virus de virulence croissante, de nouveaux vaccins polyvalents (associant au moins deux souches vaccinales) ont été développés. Ainsi, des vaccins bivalents combinant la souche HVT à des souches non oncogènes de virus faisant partie du sous type GaHV-3 (souche SB-1 par exemple) ou des vaccins trivalents HVT/SB-1/CV1988 sont utilisés aux USA depuis les années 1980. Les pays européens ont quant à eux choisi d'utiliser soit des vaccins monovalents HVT et CV1988 soit un vaccin bivalent HV1/CV1988 (**Witter et al, 1970**)

La dose injectée et le mode d'injection sont codifiés par les producteurs de vaccins et doivent être respectés. Bien que les vaccins protègent contre l'apparition des tumeurs, ils n'empêchent pas la multiplication active des virus et l'excrétion du virus sauvage. Ceci explique que l'on ne puisse donner des garanties de non contagion à des animaux vaccinés qui sont aussi porteurs du virus. Des échecs de vaccination conduisant à l'apparition d'enzooties sévères de maladie de Marek sont parfois décrits (voir figure 15). (**Brugere-picoux et al 1992**).

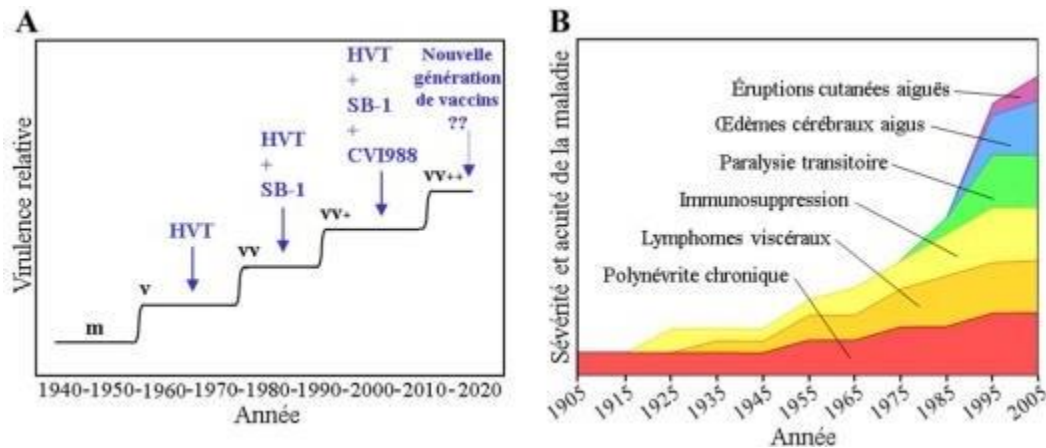


Figure 15 : Evolution de la virulence des souches de virus de la maladie de Marek en fonction de la pression de sélection exercée par la vaccination.

A. (**Jarosinski et al., 2006**).

B. (**Osterrieder et al., 2006**)

(A) Evolution de la virulence des souches de MMV en fonction de la vaccination. La vaccination (bleu) s'est accompagnée de l'émergence de souches de MMV de plus en plus virulentes. HVT:herpesvirus de dinde; SB-1 : souche avirulente de GaHV-3; Rispens : CVI988, une souche atténuée

avirulente de GaHV-2; m : MMV moyennement virulent; v : MMV virulent; vv : MMV très virulent; vv+ : MMV hypervirulent; vv++ : MMV hyper-hypervirulent. D'après (**Jarosinski et al., 2006**).

(B) Évolution de la sévérité des signes cliniques de la MM au cours du temps en relation avec l'évolution et l'augmentation de virulence du MMV. D'après (**Osterrieder et al., 2006**).

11.2.3. Echecs de vaccination contre la MM (les causes et les solutions) :

La sévérité de la MM a évolué au cours du temps. A l'origine décrite comme une polynévrite chronique, la maladie de Marek a ensuite été associée à des lymphomes viscéraux entre 1925 et 1950. A partir des années 50, des formes plus agressives de la MM ont émergé avec un développement plus rapide de tumeurs (plus agressives). Durant les 30 dernières années, la virulence a continué à croître et les signes cliniques ont évolué avec toujours des lymphomes et des atteintes neurologiques du système nerveux central (SNC). La plupart des souches MMV virulentes (v) ou très virulentes (vv) induisent des paralysies transitoires des oiseaux infectés tandis que les souches hypervirulentes (vv+) sont responsables de lésions cérébrales massives généralement fatales pour l'animal. Il semblerait que la tendance à une augmentation de la virulence se soit stabilisée depuis l'utilisation quasi mondiale du vaccin Rispens sur les poules pondeuses, la production la plus touchée par la MM.

L'émergence de souches de MMV de plus en plus virulentes au cours du temps nécessite des vaccins de plus en plus efficaces. De nouveaux procédés de vaccination basés sur la manipulation génétique des virus sont actuellement développés afin de maîtriser les étapes précoces et tardives de la réplication virale. Le vaccin n'est pas le seul moyen de contrôler la maladie, de bonnes pratiques d'élevage doivent aussi être établies et respectées (élevage clos, désinfection des locaux, vaccination avec les doses recommandées par le fabricant...)

Le virus de la maladie de Marek (MMV) est un virus de l'herpès alpha qui provoque le développement du lymphome T chez les poulets. Au cours des 50 dernières années, les mesures de prévention vaccinale ont empêché le développement du lymphome sans rendre les poulets vaccinés résistants à l'infection, ce qui a permis de contrôler de manière incomplète la maladie de Marek et de maintenir la rentabilité de la filière avicole. Des souches de MMV qui contournent la protection vaccinale apparaissent souvent, et les vaccins doivent être reformulés régulièrement et la capacité évolutive du virus MMV doit être expliquée. De

nombreux sites du génome du MMV présentent une variabilité génétique, ce qui a un impact potentiel sur la pathogénicité de la souche virale. Ils sont composés de populations hétérogènes de variants génétiquement différents, leur distribution a une influence décisive sur le phénotype de la souche virale, et leur composition peut évoluer de manière dynamique. **(Dambrine, G.2016)**

Conclusion

Ce travail a pour but de rassembler un ensemble de connaissances sur la maladie de Marek. Il traite donc de la MM qui constitue un grand risque qui influence soit de façon directe ou indirecte les performances de reproductions et qui influence aussi sur les pertes économiques engendré par cette maladie, la MM est considérée comme l'une des infections les plus graves chez la volaille.

La maladie de Marek représente toujours un problème pour l'élevage avicole notamment de la poule pondeuse malgré la vaccination systématique, ce qui pourrait témoigner d'échec vaccinal sur le terrain. Ainsi, La plupart des vétérinaires utilisent le diagnostic clinique à base des symptômes et les lésions observées comme un moyen de diagnostic. Néanmoins ils font rarement recours à un laboratoire pour confirmer leurs résultats.

Au cours de notre travail nous nous sommes intéressés à faire ressortir les différentes facettes concernant la maladie de Marek, à savoir, son étiologie ; son impact sur la filaire avicole, Surtout l'aspect diagnostique de cette maladie.

Mot clé : maladie de Marek, diagnostic, poule pondeuse, vaccination.

Références

- Atkins, Katherine E, Read, Andrew F, avill, Nicholas J., et al(2011).** Modelling Marek's disease virus (MMV) infection: parameter estimates for mortality rate and infectiousness. *BMC veterinary research*, , vol. 7, no 1, p. 1-12.
- Baaten BJ, Staines KA, Smith LP, Skinner H, Davison TF, Butter C(2009).** Early replication in pulmonary B cells after infection with Marek's disease herpesvirus by the respiratory route. *Viral Immunol.*; 22: 431-444
- Bell, Andrew S., Kennedy, David A., Jones, Matthew J., et al.** Molecular epidemiology of Marek's disease virus in central Pennsylvania, USA. *Virus evolution*, 2019, vol. 5, no 1, p. vey042.
- Biggs, P. M.** The history and biology of Marek's disease virus. *Marek's disease*, 2001, p. 1-24.
- Boulianne, M. and J. P. Vaillancourt (2011).** Notes de cours. DMV 4133 - Médecine des volaille
- Bourhy, H., Wyers, M., Guittet, M., Bennejean, G., & Coq, H. L. (1988).** Etude statistique de l'évolution des lésions histologiques au cours de l'infection expérimentale du poulet par le virus de la maladie de marek. *Avian Pathology*, 17(3), 689-701.
- Brugere-Picoux J et Sium A., (1992).** MANUEL DE PATHOLOGIE AVIAIRE : Maladie deMarek, p 165-170. Editions : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- Brugère-Picoux, J., Miles, A., Davison, S., NINH NGUYEN, T. P., Shivaprasad, H. L., & VAILLANCOURT, J. P. (2011).** Les herpesvirus des oiseaux. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*
- Cauchy, L. (1974).** MALADIE DE MAREK: VIRULENCE DES PARTICULES HERPÈS ENVELOPPÉES, APRÈS ISOLEMENT ET PURIFICATION. In *Annales de Recherches Vétérinaires* (Vol. 5, No. 2, pp. 223-232).
- Churchill A.E. 8: Biggs P.M. (1967).** Agent of Marek's disease in tissue culture. *Nature*,215, p 528-530.
- Churchill A.E., Payne L.N. & Chubb R.C. (1969).** Immunization against Marek'sdisease using a

live attenuated virus. *Nature*, 221, p. 744-747.

Dambrine, G., Labaille, J., Boissel, É., Dupuy, C., & Rasschaert, D. (2016). L'herpèsvirus de la maladie de Marek (MMV): un modèle d'adaptation à la pression vaccinale. *Virologie*, 20(5), 273-286.

Denesvre C, Blondeau C, Lemesle M, Le Vern Y, Vautherot D, Roingeard P, Vautherot JF. 2007. Morphogenesis of a highly replicative EGFPVP22 recombinant Marek's disease virus in cell culture. *J Virol* 81:12348-12359.

Didier. V. (2001). MALADIES DES VOLAILLES 2ème édition. Les herp'és viroses aviaires :la maladie de Marek, p 168-173. Editions : France agricole.

Fragnet, L. (2004). Etude comparative de l'interaction de la sous-unité vTR de MMV et de la sous-unité cTR du poulet avec la télomérase. Université François Rabelais, Tours(Thèse).

HOFFMANN-FEZER G. & HOFFMANN R. (1980). Anatomical distribution of T and B lymphocytes in Marek's disease. An immunohistochemical study. *Vet. Immunol. Immunopath.* 1, p 113 — 123.

Kennedy, D. A., & Read, A. F. (2017). Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not?. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 284(1851), 20162562.

Isfort, R., Jones, D., Kost, R., Witter, R., Kung, H.J., 1992. Retrovirus insertion into herpesvirus in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89 (3), 991–995.

Kaupp, B. F. (1921). Paralysis of the domestic fowl. *Journal of the American Association of Instructors and Investigators of Poultry Husbandry*, 7(4), 25-31.

Kennedy, D. A., & Read, A. F. (2018). Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(51), 12878-12886.

Kumar, M. A., Palanivelu, M., Barathidasan, R., Kumar, D., Singh, S. D., Lateef, S. K., ... & Dhama, K. (2018). Cytological and immunocytological detection and differentiation of

Marek's disease and lymphoid leucosis in poultry. *VirusDisease*, 29(3), 349-354.

L. N. Payne, P. M. (1967). Biggs, Studies on Marek's DiseaseII. Pathogenesis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 39, Issue 2, August, Pages 281–302

Lemiere, S., Wong, S. Y., Saint-Gerand, A. L., Goutebroze, S., & Le Gros, F. X. (2011). Compatibility of turkey herpesvirus–infectious bursal disease vector vaccine with Marek's disease rispens vaccine injected into day-old pullets. *Avian diseases*, 55(1), 113-118.

Lopez, Sara, Villar, David, et happarro, Jenny(2019). Challenges in the diagnosis and control of the Marek's disease virus in Colombia. *Magazine MVZ Córdoba* , , vol. 24, no 1, p. 7157-7165.

Miles, A., S. Reddy, and R. Morgan. 2001. Coinfection of specific-pathogen-free chickens with Marek's disease virus (MMV) andchicken infectious anemia virus: effect of MMV pathotype. *AvianDis.* 45:9–18.

Morrow, C., & Fehler, F. (2004). Marek's disease: a worldwide problem. In *Marek's disease* (pp. 49-61). Academic Press.

Nair, V., Jones, R. C., & Gough, R. E. (2008). Herpesviridae. In *Poultry Diseases* (pp. 258-275). WB Saunders.

Osterrieder, N., Kamil, J. P., Schumacher, D., Tischer, B. K., & Trapp, S. (2006). Marek's disease virus: from miasma to model. *Nature Reviews Microbiology*, 4(4), 283-294.

Pastoret, P. P. (2012). La place de la vaccination en santé animale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 196(3), 589-590.

Saidi S.(1982). Diagnostic sérologique de la maladie de marek. Mémoire docteur vétérinaire. Université de Constantine. 1981-1982.

Tian, M., Zhao, Y., Lin, Y. et al(2011). Comparative analysis of oncogenic genes revealed unique evolutionary features of field Marek's disease virus prevalent in recent years in China. *Virology* 8, 121

Van Der Walle, N., & Winkler-Junius, E. (1924). *Tijdschr. vergelijk. Geneesk Gczondhler*, 10, 34.

Witter R.L., Nazerian K., Purchase H.G. et al. (1970). Isolation from turkeys of a cell associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus. *Am J. vet. Res*, 31a,p 525-538.

Witter, R. L. (1997). Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian diseases*, 149-163.

Zeghdoudi, M., Bouzidi, N., et Aoun, L(2013). Etude lésionnelle de la maladie de Marek chez le poulet de chair et chez les reproducteurs dans l'Est algérien. *Revue Méd. Vét.* , vol. 164, no 3, p. 106-111.

Zeghdoudi, M., Bouzidi, N., Lakbar,C et al(2015). Epizootiological and lesional aspects of the acute and chronic form of Marek's disease in Eastern Algeria [Conference poster]. *Actes des 11èmes Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras*, Tours, France, les 25 et 26 mars 2015, , p. 281-285.