

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

L'herpèsvirus alcélaphin 1, l'agent responsable de la forme africaine du coryza gangreneux

DEWALS B.¹, BOUDRY C.¹, MARKINE-GORIAYNOFF N.¹, DESMECHT D.²,
PASTORET P.-P.¹⁻³, VANDERPLASSCHEN A.^{1-*}

1 Département des Maladies Infectieuses et Parasitaires
Service d'Immunologie-Vaccinologie
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège
Boulevard de Colonster, 20, bât. B43b, 4000 Liège

2 Département de Morphologie et Pathologie
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège
Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège

3 Institute for Animal Health
Compton Laboratory
Compton, Newbury, Berks
RG20 7NN, Grande-Bretagne

* Correspondance : tél : 0032(0)4/366.42.64 ; e-mail : a.vdplasschen@ulg.ac.be

RESUME : Le coryza gangreneux est une entité clinique le plus souvent mortelle atteignant un grand nombre d'espèces de ruminants. Sur base de l'étiologie, deux formes de coryza gangreneux ont été décrites, la forme européenne et la forme africaine dues respectivement à l'herpèsvirus ovin 2 (OvHV-2) et à l'herpèsvirus alcélaphin 1 (AIHV-1). Cette revue est consacrée à la forme africaine du coryza gangreneux et à son agent causal, l'AIHV-1. L'AIHV-1 est un herpèsvirus appartenant à la sous-famille des *Gammaherpesvirinae*. Alors qu'il n'induit aucune pathologie chez son hôte naturel, le gnou (*Connochaetes spp.*), l'AIHV-1 induit chez un grand nombre d'espèces de ruminants une pathologie mortelle caractérisée par de la fièvre, une lymphadénopathie généralisée, des lésions ulcéreuses des muqueuses digestives et respiratoires antérieures, et de la kératoconjonctivite sévère. Dans cette revue, nous présentons les connaissances actuelles sur l'AIHV-1 et sur la forme africaine du coryza gangreneux en insistant particulièrement sur la pathogénie, les signes cliniques et les lésions anatomo-pathologiques. Enfin, l'association AIHV-1/gnou sera discutée en tant qu'exemple de symbiose entre un virus et son hôte naturel

INTRODUCTION

Le coryza gangreneux (CG) ou fièvre catarrhale maligne est une entité clinique sporadique touchant un grand nombre de ruminants domestiques et sauvages. Il s'agit d'une maladie dont la morbidité est faible, mais la mortalité très élevée, comme en témoigne un nombre extrêmement réduit de publications attestant d'une guérison (Lekeux *et al.*, 1980; Milne et Reid, 1990; Michel et Aspelung, 1994). Elle se caractérise par une fièvre intense et persistante, des lésions lymphoprolifératives atteignant l'ensemble des muqueuses des tractus respiratoire

antérieur et digestif, les vaisseaux sanguins et les organes lymphoïdes (Plowright, 1968).

Deux formes de CG ont été décrites, la forme européenne et la forme africaine. Bien que ces deux formes soient fort semblables sur le plan clinique et anatomo-pathologique, elles diffèrent néanmoins quant à leur étiologie. Ainsi, la forme européenne est causée par la transmission de l'herpèsvirus ovin 2 (OvHV-2) du mouton à un ruminant sensible au CG, tandis que la forme africaine est engendrée par la transmission de l'herpèsvirus alcélaphin 1 (AIHV-1) du gnou

(*Connochaetes spp.*) aux espèces sensibles.

Le CG est une entité clinique décrite depuis plus d'un siècle (Selman, 1987) dans le monde entier, de l'Europe à l'Afrique, en passant par l'Amérique, l'Asie mais aussi l'Océanie (Stachurski et Gourreau, 1988). L'étiologie infectieuse de la forme africaine du CG a été découverte en 1923 en Afrique du Sud (Mettam, 1924), en démontrant que la maladie pouvait être transmise expérimentalement au bétail par inoculation de sang de gnous noirs (*Connochaetes gnou*) cliniquement

sains. Parallèlement, en Allemagne, Götze et ses collaborateurs (1930) démontraient l'implication épidémiologique de moutons dans la forme européenne du CG. Ces découvertes épidémiologiques ont posé les bases de la différenciation entre les formes européenne (associée au mouton) et africaine (dérivée du gnou) du CG. Les données étiologiques obtenues ultérieurement ont confirmé cette classification.

Il faut attendre 1959 pour que soit isolé, à partir de veaux gnous, l'agent causal de la forme africaine du CG (Plowright *et al.*, 1960). La mise en co-culture de cellules de la fraction leucocytaire du sang, de la rate et de noeuds lymphatiques de gnous bleus (*Connochaetes taurinus*) ainsi que de cellules thyroïdiennes de bovins infectés, permet l'isolement d'un gammaherpèsvirus appelé AIHV-1. Bien que la forme africaine du CG trouve son origine en Afrique, des cas ont été diagnostiqués dans divers parcs zoologiques européens et américains, hébergeant des gnous en contact avec des espèces sensibles (Castro et Heuschele, 1985; Castro *et al.*, 1984).

L'agent étiologique de la forme européenne du CG, le gammaherpèsvirus ovin 2 (OvHV-2) (Reid *et al.*, 1989; Bridgen et Reid, 1991), n'a jusqu'à présent pas pu être isolé à l'aide de techniques conventionnelles et n'a été identifié que par des méthodes de biologie moléculaire de détection de l'ADN viral (Bridgen *et al.*, 1991; Baxter *et al.*, 1993). La comparaison antigénique (Mirangi, 1991) et génétique (Bridgen *et al.*, 1992; Tham *et al.*, 1994) des gammaherpèsvirus AIHV-1 et OvHV-2 a permis de révéler l'existence d'une parenté entre ces deux virus.

Le but de cet article est de présenter les données connues à ce jour sur la forme africaine du CG et sur son agent étiologique.

L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 POSSÈDE LA MORPHOLOGIE TYPIQUE DES HERPÈSVIRUS

L'AIHV-1 est composé d'une nucléocapside de symétrie icosaédrique d'environ 118 nm de diamètre et contenant le génome viral consistant en une molécule d'ADN double brin d'environ 150.000 paires de bases nucléotidiques (pb) (Ensser *et al.*,

1997). La nucléocapside est entourée d'un tégument et d'une enveloppe contenant les glycoprotéines virales. Parmi celles-ci, le complexe glycoprotéique gp115 semble participer à l'antigénicité du virus et est conservé au sein des différentes souches (Adams et Hutt-Fletcher, 1990). L'ensemble du virus fait entre 140 et 220 nm de diamètre (Castro et Daley, 1982; Castro *et al.*, 1985; Plowright, 1990).

L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 APPARTIENT À LA SOUS-FAMILLE DES GAMMA-HERPESVIRINAE, GENRE RHADINOVIRUS

Le séquençage complet du génome de la souche C500 de l'AIHV-1 (Ensser *et al.*, 1997) a permis de classer l'AIHV-1 au sein du genre Rhadinovirus des *Gammaherpesvirinae*. Ces derniers se caractérisent généralement par leur capacité: (i) à se répliquer *in vitro* dans des cellules lymphoblastoïdes; (ii) à établir une infection latente dans les tissus lymphoïdes *in vivo*; (iii) et à induire des pathologies lymphoprolifératives et/ou des tumeurs (Roizman et Pellet, 2001). La sous-famille des *Gammaherpesvirinae* est subdivisée en deux genres: les Lymphocryptovirus et les Rhadinovirus. Parmi les Lymphocryptovirus se trouvent le virus Epstein-Barr (HHV-4) et plusieurs virus infectant des primates de l'Ancien Monde. Les Lymphocryptovirus présentent généralement un tropisme pour les cellules lymphoïdes B (Roizman et Pellet, 2001). Les Rhadinovirus comprennent entre autres l'herpèsvirus saïmiri (SaHV-2), l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) (responsable du sarcome de Kaposi), l'herpèsvirus murin 4 (MuHV-4), l'herpèsvirus bovin 4 (BoHV-4), l'OvHV-2 et l'AIHV-1. Les Rhadinovirus présentent généralement un tropisme pour les cellules lymphoïdes T (Roizman et Pellet, 2001).

L'AIHV-1 présente une antigénicité croisée avec le BoHV-4 (Rossiter *et al.*, 1988; Dubuisson, 1989). Cette homologie antigénique est particulièrement intéressante du fait que ces deux virus, bien qu'appartenant au même genre, sont phylogénétiquement éloignés (McGeogh, 2001; Davison, 2002).

LE GÉNOME DE L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1

Comme indiqué ci-dessus, le génome de l'AIHV-1 consiste en une molécule d'ADN double brin linéaire. Sa longueur est de 155 à 160.000 pb (Bridgen *et al.*, 1989). Le génome présente une structure de type B selon la classification de Roizman, c'est-à-dire consistant en une séquence unique centrale codante (L-DNA), flanquée de 20 à 25 unités répétées directes appelées fragments polyrépétitifs ou H-DNA ou encore pR-DNA (Roizman et Pellet, 2001) (Figure 1A). Le L-DNA a une séquence de 130.608 pb dans la souche C500 de l'AIHV-1. Une unité de pR-DNA de la souche C500 contient 1.113 à 1.118 pb. Le contenu en nucléotides G+C est de 72% pour le H-DNA et de 46% pour le L-DNA. Le L-DNA de l'AIHV-1 code potentiellement pour 70 cadres ouverts de lecture (ORF) (Figure 1B), distribués de manière régulière sur toute la longueur du génome excepté deux régions qui semblent ne contenir aucun ORF (Ensser *et al.*, 1997), ce qui est exceptionnel pour un herpèsvirus. Parmi ces 70 ORFs, 61 présentent une homologie avec des ORFs du SaHV-2, le prototype du genre Rhadinovirus. Ces gènes conservés sont regroupés en cinq blocs distincts. Les blocs 1, 2 et 4 se retrouvent dans les trois sous-familles d'herpèsvirus et codent pour des protéines essentielles à la multiplication du virus. Les blocs 3 et 5 contiennent des gènes propres aux gammaherpèsvirus (Figure 1B).

Entre ces blocs de gènes conservés se trouvent des zones variables, dites "interblocs", désignées par les lettres A à F, dans lesquelles se trouvent des gènes spécifiques à l'AIHV-1 ou partagés seulement par des gammaherpèsvirus. Dix ORFs spécifiques à l'AIHV-1 ont été identifiés et dénommés A1 à A10. Certains de ces gènes sont homologues de gènes cellulaires. L'ORF A1 code pour une protéine dont le rôle est encore inconnu mais semblerait être impliquée dans la transformation cellulaire et/ou l'immunorégulation (Ensser *et al.*, 1997; Coulter *et al.*, 2001). Le produit d'expression de l'ORF A2 possède quelques similarités avec un facteur de transcription inductible par le stress (Chen *et al.*, 1996; Ensser *et al.*, 1997). L'ORF A3 code pour une protéine de la famille des sémaphorines impliquées dans la suppression

des tumeurs, l'immunorégulation, le développement des os et du cœur, l'arthrite rhumatoïde, et la croissance des cônes sensitifs au cours de l'embryogenèse (Ensser et Fleckenstein, 1995 ; Lange *et al.*, 1998 ; Coulter *et al.*, 2001). Aucun rôle n'a été attribué au produit d'expression du gène *A4*. L'ORF *A5* code pour une protéine possédant sept domaines transmembranaires, structure caractéristique des récepteurs couplés aux protéines G ; cette protéine pourrait être impliquée dans la prolifération cellulaire (Arvanitakis *et al.*, 1998 ; Smit *et al.*, 2000 ; Coulter *et al.*, 2001). L'ORF *A6* code pour une protéine présentant une homologie avec un activateur transcriptionnel lié à l'ADN (Ensser *et al.*, 1997). Il est intéressant de noter que ce dernier gène est situé dans une région du génome de l'AIHV-1 qui subit des réarrangements lors de la multiplication du virus *in vitro*. Ces réarrangements ont pour effet l'atténuation du virus qui devient incapable d'induire la forme africaine du CG *in vivo* (Handley *et al.*, 1995). Le produit d'expression du gène *A7* joue

probablement un rôle dans la virulence du virus étant donné que son extrémité 3' est délétée dans une souche atténuée de l'AIHV-1 (Handley *et al.*, 1995). L'ORF *A8* code pour une glycoprotéine qui pourrait être impliquée dans l'interaction de l'AIHV-1 avec un récepteur cellulaire. L'homologue positionnel du gène *A8* chez l'HHV-4 code en effet pour une glycoprotéine (gp220) permettant l'attachement du virus aux lymphocytes B (Fingerth *et al.*, 1984 ; Ensser *et al.*, 1997). Une protéine homologue à un inhibiteur de l'apoptose cellulaire (Bcl-2) est codée par l'ORF *A9* (Ensser *et al.*, 1997). L'ORF *A10* code pour une glycoprotéine qui pourrait être impliquée dans l'attachement et/ou la pénétration du virus dans la cellule cible (Coulter *et al.*, 2001). Des modifications de l'ORF *A10* surviennent également lors de la multiplication de l'AIHV-1 *in vitro* et seraient responsables de l'atténuation virale (Handley *et al.*, 1995).

MULTIPLICATION DE L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 *IN VITRO*

L'AIHV-1 peut être multiplié *in vitro* sur diverses cultures primaires ou lignées cellulaires bovines. Quoi qu'il en soit, la multiplication du virus en culture de cellules aboutit rapidement à son atténuation. Cette caractéristique a été exploitée pour produire des souches vaccinales atténuées, l'exemple le plus connu étant la souche WC11 (Plowright *et al.*, 1965). La multiplication de l'AIHV-1 en culture de cellules présente deux caractéristiques intéressantes. Tout d'abord, la quasi totalité de l'infectivité reste associée aux cellules infectées, le surnageant des cultures de cellules étant pratiquement dépourvu de virions (Plowright *et al.*, 1960). Ensuite, les cellules infectées forment des syncytia dont les noyaux présentent des inclusions de type A (Plowright *et al.*, 1965) (Figure 2).

LE RÉSERVOIR NATUREL DE L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 EST LE GNOU

Le réservoir naturel de l'AIHV-1 est le genre *Connochaetes* qui regroupe le gnu noir (*Connochaetes gnou*) et le gnu bleu (*Connochaetes taurinus*) (Mettam, 1924 ; Plowright *et al.*, 1960) (Figure 3). Le gnu bleu occupe un territoire étendu dans la savane et la brousse de l'Afrique de l'Est et du Sud tandis que le gnu noir ne se retrouve que dans certaines régions d'Afrique du Sud et principalement en captivité (Macdonald, 2001 ; Huffman, 2002).

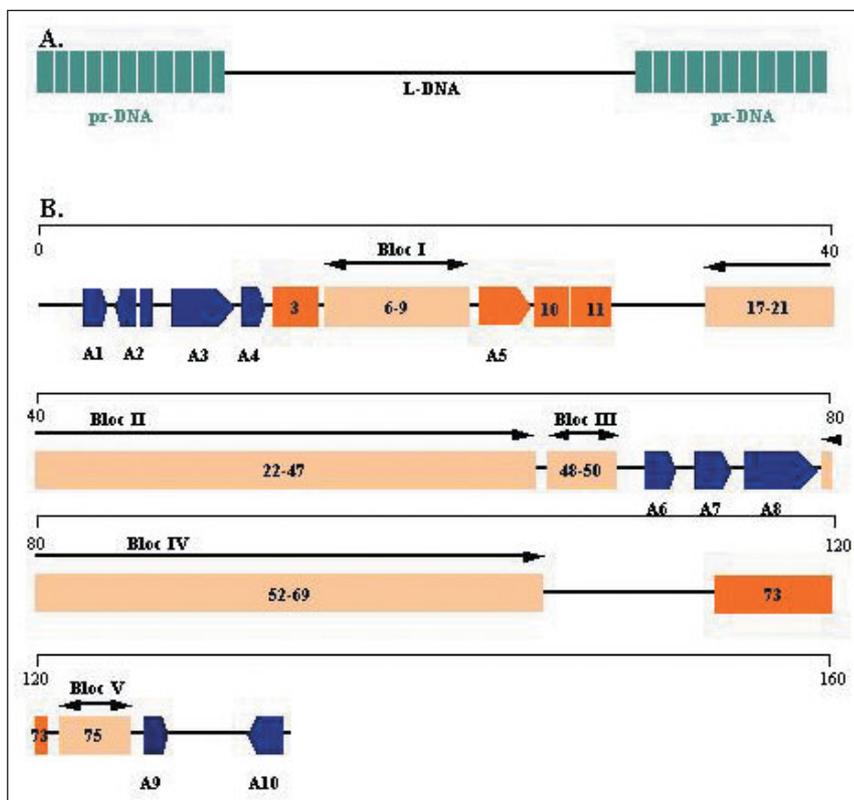


Figure 1: Organisation du génome de la souche C500 de l'herpèsvirus alcélaphin 1 (AIHV-1). A. Le génome de l'AIHV-1 présente une structure de type B consistant en une séquence unique centrale codante (L-DNA) flanquée par 20 à 25 unités répétées directes appelées pR-DNA. B. Représentation schématique des ORFs codés par le L-DNA. Le L-DNA de l'AIHV-1 code pour 70 ORFs dont 10 sont spécifiques de l'AIHV-1 (représentés par les flèches bleues). Les blocs de gènes 1, 2 et 4 sont conservés parmi les 3 sous-familles d'herpèsvirus. Les blocs 3 et 5 regroupent les gènes partagés par les gammaherpèsvirus (représentés par les rectangles beiges). Les rectangles oranges représentent des gènes partagés partiellement parmi les gammaherpèsvirus (adapté selon Ensser *et al.*, 1997).

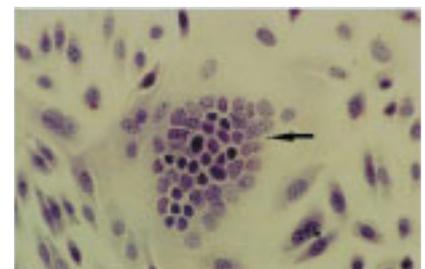


Figure 2: Effet cytopathogène induit par l'herpèsvirus alcélaphin 1 en culture de cellules. Les cellules infectées présentent des inclusions nucléaires de type A et forment des syncytia (indiqués par une flèche noire).

L'infection par l'AIHV-1 ne donne lieu à aucun signe clinique chez l'espèce hôte. Les gnous s'infectent dès leur jeune âge via deux modes d'infection. Dans la majorité des cas, et de manière très efficace, les gnous sont infectés horizontalement entre le deuxième et le quatrième mois de vie par voie oro-nasale (Mushi et Rurangirwa, 1981b; Barnard *et al.*, 1989a), par le biais du jetage, des sécrétions lacrymales ou de l'urine virulents (Metzler, 1991; Michel, 1993). Dans de rares cas, la transmission se fait verticalement par voie transplacentaire. Après l'infection, le jeune gnou est virémique pendant 3 à 36 semaines. La virémie est associée aux leucocytes sanguins. Une fois infectés, les gnous restent porteurs de l'AIHV-1 durant leur vie entière. Aucune étude n'a mis en évidence l'apparition de signes cliniques lors de l'infection des gnous (Reid, 2000). Dans la nature, la quasi totalité des gnous sont porteurs de l'AIHV-1. Seuls quelques spécimens, majoritairement dans des parcs zoologiques, se révèlent être séronégatifs envers l'AIHV-1 (Plowright, 1990; Thiry, 2000). Après la phase initiale de virémie, le virus n'est plus détectable par les techniques conventionnelles d'isolement viral, et se trouve, dès lors, probablement à l'état latent. Les jeunes gnous semblent être la principale source d'excrétion de l'AIHV-1, ce qui expliquerait la corrélation entre la période de mise bas des gnous et l'apparition de la forme africaine de CG chez les ruminants en contact avec les troupeaux de gnous (Plowright, 1990). En Afrique de l'Est, cette période s'étend du mois de janvier à juillet. Quoiqu'il en soit, certaines études ont montré que le taux maximal d'atteinte du bétail coïncide avec le moment où la majorité des veaux gnous ont entre 8 et 10 mois (Barnard *et al.*, 1989a; 1989b).



Figure 3 : Gnou bleu (*Connochaetes taurinus*)

LA TRANSMISSION DE L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 AUX ESPÈCES SENSIBLES SE RÉALISE EXCLUSIVEMENT À PARTIR DE GNOUS

L'AIHV-1 est transmis aux ruminants sensibles à la forme africaine du CG à partir de gnous, probablement par voie respiratoire (Michel *et al.*, 1997) (Figure 4). Chez le jeune gnou, le virus se multiplie au niveau des muqueuses oculaires et nasales (Mushi et Rurangirwa, 1981b). L'excrétion virale s'arrête dès l'apparition d'anticorps neutralisants (IgA) (Mushi et Rurangirwa, 1981b; Plowright, 1990). Chez les gnous adultes, un traitement aux corticostéroïdes ou un stress de confinement induit la réactivation et la réexcrétion de l'AIHV-1 dans les sécrétions nasales (Rweyemamu *et al.*, 1974; Heuschele *et al.*, 1985). Ces données suggèrent que la contamination des ruminants sensibles à la forme africaine du CG survient par voie nasale. Confortant cette hypothèse, des bovins ont pu être infectés expérimentalement par inhalation d'un aérosol produit à partir d'une suspension de virus produit en culture de cellules

(Kalunda *et al.*, 1981). A partir de ces données, on peut postuler que la transmission se fait probablement par voie respiratoire lors de contacts étroits entre les gnous et les espèces sensibles (Michel *et al.*, 1997).

Entre espèces sensibles, et en particulier dans le cas des bovins, il n'existe pas de contagion effective car le virus reste exclusivement associé aux cellules. Ces espèces représentent donc des culs-de-sac épidémiologiques. De ce fait, les animaux malades peuvent être maintenus sans risque avec des animaux sains (Plowright, 1968). Chez les espèces sensibles, il y a néanmoins multiplication virale; du virus pouvant être isolé des sécrétions nasales (Mushi et Rurangirwa, 1981b).

DE TRÈS NOMBREUSES ESPÈCES SONT SENSIBLES À L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1

Le CG a été décrit cliniquement chez 33 espèces de ruminants domestiques et sauvages (Metzler, 1991) (Tableau I). Il est important de rappeler que ce tableau clinique peut résulter de deux

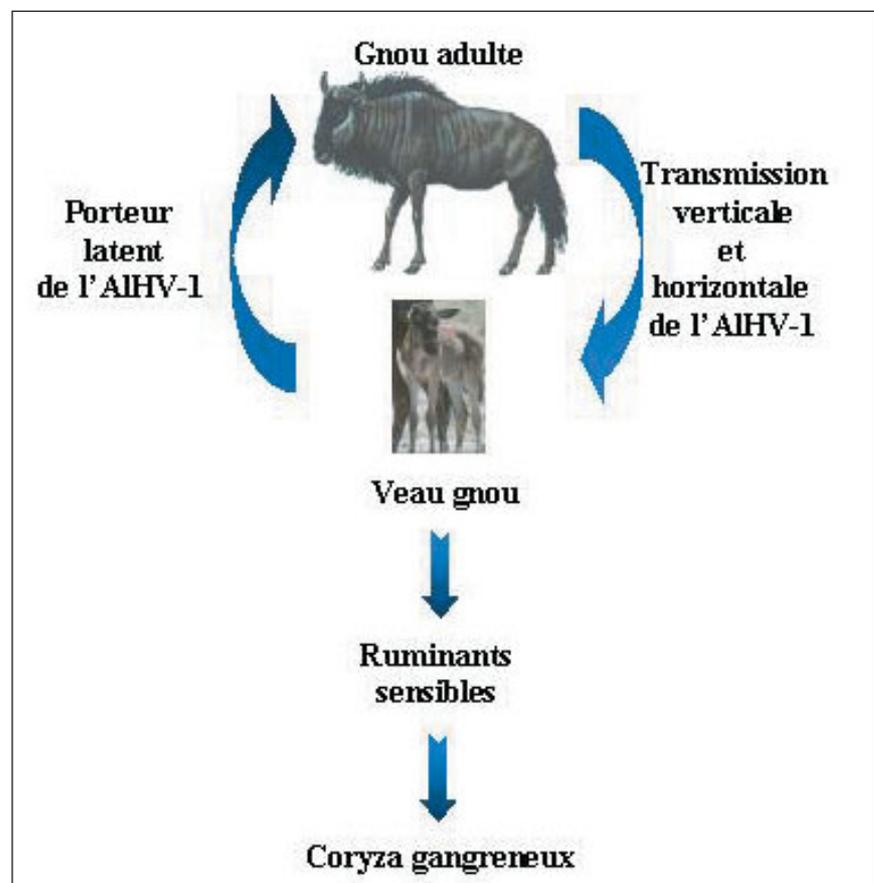


Figure 4 : Relations épidémiologiques entre le gnou et les espèces de ruminants sensibles à l'herpèsvirus alcélapin 1 (adapté selon Thiry, 2000).

Tableau I : Espèces de ruminants chez lesquelles a été décrit cliniquement le CG sans distinction de l'étiologie herpèsvirus alcélaphin 1 ou herpèsvirus ovin 2 (adapté selon Metzler, 1991).

Sous-famille	Espèces (sous-espèces)	Nom commun
Bovinae	<i>Bos taurus</i>	Boeuf domestique
	<i>Bos indicus</i>	Zebu
	<i>Bos javanicus</i>	Banteng ou Bali
	<i>Bos gaurus</i>	Gaur
	<i>Bubalus bubalis</i>	Buffle d'eau
	<i>Syncerus caffer</i>	Buffle africain
	<i>Bison bison</i>	Bison d'Amérique
	<i>Bison bonasus</i>	Bison d'Europe
Caprinae	<i>Ovis ammon (aries)</i>	Mouton domestique
	<i>Capra ibex</i>	Bouquetin
	<i>Capra aegagrus (hircus)</i>	Chèvre domestique
Rupicaprinae	<i>Rupicapra rupicapra</i>	Chamois
Alcelaphinae	<i>Alcelaphus buselaphus (caama)</i>	Bubale
Hippotraginae	<i>Oryx leucoryx</i>	Oryx d'Arabie
Tragelaphinae	<i>Tragelaphus spekei</i>	Sitatunga
	<i>Tragelaphus strepsiceros</i>	Grand koudou
	<i>Boselaphus tragocamelus</i>	Nilgaut
Antilopinae	<i>Litocranius walleri</i>	Gerenuk
Cephalophinae	<i>Cephalophus rufilatus</i>	Céphalophe
Cervinae	<i>Cervus nippon</i>	Sika
	<i>Cervus elaphus</i>	Cerf commun
	<i>Cervus dhavaceli</i>	Barasingha
	<i>Cervus timorensis</i>	Sambar de la Sonde
	<i>Elaphurus davidianus</i>	Cerf du Père David
	<i>Axis axis</i>	Chital
Odocoilinae	<i>Odocoileus virginianus</i>	Cerf de Virginie
	<i>Odocoileus hemionus</i>	Cerf mulet
	<i>Capreolus capreolus</i>	Chevreuril
Alcinae	<i>Alces alces</i>	Orignal
Rangiferinae	<i>Rangifer tarandus</i>	Renne ou Caribou
Hydropotinae	<i>Hydropotes inermis</i>	Cerf d'eau chinois
Giraffinae	<i>Giraffa camelopardalis</i>	Girafe
Antilocapridae	<i>Antilocapra americana</i>	Pronghorn

étiologies, l'OvHV-2 ou l'AIHV-1. Toutes ces espèces appartiennent à l'ordre des *Artiodactyla* comprenant 5 familles, 21 sous-familles, 66 genres et 155 espèces. Lors de l'atteinte naturelle d'espèces sensibles par l'AIHV-1, la maladie évolue sous une forme épidémique atteignant une grande majorité du troupeau (Stachurski et Gourreau, 1988). Cependant, on parlera plutôt d'une anadémie car tous les animaux sensibles s'infectent à partir de la même source et au même moment, le virus ne pouvant pas se propager entre individus sensibles. Il semble qu'entre ces espèces cibles, il existe une variation dans l'importance de l'expression clinique de la maladie, certaines espèces étant plus sensibles

que d'autres (Thiry, 2000); ainsi, le cerf du Père David (*Elaphurus davidianus*) et le banteng (*Bos javanicus*) sont particulièrement sensibles. Les animaux de tous âges sont sujets à l'infection, mais la majorité des animaux atteints sont des jeunes adultes (Hamilton, 1990). Il n'y a aucune preuve que l'AIHV-1 soit transmissible à l'homme (Plowright, 1990).

Divers animaux de laboratoire sont sensibles à l'AIHV-1 et ont été utilisés comme modèle pour l'étude de la forme africaine du CG. Le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) infecté par l'AIHV-1 produit une pathologie en tous points comparable à la forme africaine du CG observé chez les

ruminants malades (Daubney et Hudson, 1936; Edington *et al.*, 1979; Buxton et Reid, 1980; Plowright, 1990). Ce lagomorpe est sensible à l'inoculation parentérale par un certain nombre de voies, avec du matériel infectieux issu d'animaux ou de culture de cellules infectées. De même, l'inoculation du rat (*Rattus norvegicus*), du hamster (*Mesocricetus auratus*) et du cochon d'Inde (*Cavia porcellus*) avec des cellules issues de noeuds lymphatiques de lapins préalablement infectés avec une souche virulente de l'AIHV-1 provoque des lésions similaires à celles rencontrées chez les bovins et le lapin (Jacoby *et al.*, 1988a; 1988b).

PATHOGÉNIE DE LA FORME AFRICAINE DU CORYZA GANGRENEUX

L'infection d'animaux sensibles par l'AIHV-1 est suivie par une période d'incubation de durée variable et sans aucun signe clinique (10 jours à 2 mois). Cette période est clôturée par l'apparition d'une phase fébrile soudaine, persistant jusqu'à la mort de l'animal.

Le premier site de multiplication virale n'est pas connu. Cependant, les cellules des épithéliums, et particulièrement respiratoire, semblent être de bons candidats pour la multiplication virale primaire (Reid et Buxton, 1985; Plowright, 1990).

Après multiplication du virus au niveau du site primaire, une virémie (10^2 - $10^{2.6}$ TCID₅₀/ml) apparaît en moyenne 7 jours avant le début de la fièvre (Plowright, 1964; 1968). La virémie, tant chez les bovins que chez le gnou, est strictement associée aux cellules mononucléées sanguines (Plowright, 1968). Cette virémie persiste tout au long du déroulement de la maladie. Les cellules sanguines infectées pourraient provenir des noeuds lymphatiques et du thymus qui possèdent un haut titre infectieux ($\geq 10^5$ TCID₅₀/g) (Plowright, 1990). La rate et la moelle osseuse possèdent également un titre infectieux supérieur au sang. La rate et les noeuds lymphatiques sont infectieux à partir du huitième jour après l'inoculation et le restent jusqu'à la mort de l'animal (Edington *et al.*, 1979; Edington et Patel, 1981). Les zones atteintes au sein de ces organes sont les zones périartériolaires de la rate, les zones

paracorticales et interfolliculaires des noeuds lymphatiques, et la medulla du thymus, qui sont des zones contenant principalement des lymphocytes T. Elles subissent également une hyperplasie lymphoïde et de la nécrose focale lymphocytaire. Le virus a pu être isolé de lymphocytes de taille moyenne (11-13 µm) tandis que les lymphocytes de grande taille se retrouvent majoritairement au niveau des sites lésionnels. Les cellules infectées par le virus de la forme africaine du CG sont de phénotype T ou "NK-like" (Cook et Splitter, 1988; Nakajima *et al.*, 1992; Swa *et al.*, 2001).

Les lésions observées post-mortem chez les animaux atteints de la forme africaine du CG révèlent de multiples nécroses épithéliales associées à l'infiltration et la prolifération de cellules lymphoïdes. Malgré la gravité des lésions anatomo-pathologiques observées, seules quelques cellules infectées par l'AIHV-1 ont pu être détectées au sein des tissus atteints (Patel et Edington, 1981); on n'y observe

jamais de modifications anatomo-pathologiques rappelant l'action cytopathogène du virus (Plowright, 1968; Rossiter *et al.*, 1977). Le phénotype des cellules majoritaires au sein des lésions sont des cellules de type lymphocytaire exprimant l'antigène CD8 des lymphocytes T cytotoxiques ou CD6 de cellules tueuses activées par des lymphokines (LAK pour *lymphokine-activated killer cell*) (Nakajima *et al.*, 1992).

Certaines caractéristiques de la forme africaine du CG suggèrent qu'il s'agit d'une immunopathologie lymphoproliférative induite par l'AIHV-1 (Plowright, 1990). Premièrement, les lésions ne sont pas directement attribuables à la multiplication du virus étant donné qu'on ne le retrouve qu'en très faible quantité dans les tissus par marquage immunofluorescent (1 à 4 cellule infectées/10⁶) ou par hybridation génique in situ (1 cellule infectée/10⁴) (Patel et Edington, 1981; Bridgen *et al.*, 1992). Deuxièmement, la période d'incubation prolongée et

la virémie prépatente suggèrent la nécessité d'une sensibilisation au virus ou aux antigènes, ou encore un effet pathogène de l'infection virale bien qu'il y ait peu ou pas de multiplication.

Troisièmement, il existe certaines similitudes entre les

lésions de lymphoprolifération observées dans les rejets de greffe et celles observées dans la forme africaine du CG (Liggitt *et al.*, 1978; Liggitt et DeMartini, 1980a; 1980b).

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer la pathogénie de la forme africaine du CG. D'une part, certains auteurs ont suggéré l'implication d'une réaction d'hypersensibilité de type III associée ou non à une hypersensibilité de type IV (Plowright, 1968; Mushi et Rurangirwa, 1981a; 1981c). D'autre part, l'AIHV-1 pourrait provoquer une lymphoprolifération néoplasique (Hunt et Billups, 1979; Blake *et al.*, 1990) par analogie à d'autres gammaherpèsvirus tels l'HHV-4, le SaHV-2 et l'HHV-8.

Enfin, l'hypothèse actuellement retenue suggère que la pathogénie du CG repose sur une profonde dysrégulation du système immunitaire induite par l'AIHV-1 (Reid et Buxton, 1985). Selon cette hypothèse, les lymphocytes de grande taille et granuleux (LGL pour *large granular lymphocyte*) infiltrant les lésions jouent un rôle crucial dans la pathogénie (Reid *et al.*, 1983). Inoculés à des lapins ou à d'autres espèces sensibles, ces LGLs transmettent la maladie (Reid *et al.*, 1984). Ils sont de phénotype T ou NK et sont responsables des destructions tissulaires caractéristiques de la forme africaine du CG (Cook et Splitter, 1988; Wilkinson *et al.*, 1992). Du fait de leur infection non productive par l'AIHV-1, les LGLs exhibent à l'encontre des tissus de



Figure 5 : Cas typique de la forme oculo-céphalique de la forme africaine du coryza gangreneux mettant en évidence de l'hyposalivation, du jetage mucopurulent, un encroûtement du mufle et une atteinte oculaire.



Figure 6 : Détail de l'atteinte du mufle d'un bovin infecté par l'herpèsvirus alcélapin 1 illustrant la présence d'un matériel fibrino-nécrotique adhérent qui obstrue partiellement les orifices nasaux.

l'hôte une cytotoxicité indépendante du statut infecté ou non des cellules cibles (Swa *et al.*, 2001). Cette cytotoxicité n'est pas restreinte à l'expression des molécules du complexe d'histocompatibilité de classe I (CMHI) (Cook et Splitter, 1988). Les LGLs infectés présentent également d'autres propriétés intéressantes (Swa *et al.*, 2001) : (i) ils possèdent un pouvoir de multiplication exacerbé que la stimulation à l'aide de mitogènes ne peut plus augmenter; (ii) ils ont un phénotype transformé leur permettant de se multiplier *in vitro* en l'absence d'interleukine-2 (IL-2), indispensable en conditions normales; (iii) ils expriment de manière constitutive une activité BLT-estérase caractéristique des cellules cytotoxiques activées. Le ou les gènes viraux responsables des propriétés des LGLs reprises ci-dessus n'ont pas encore été identifiés. La pathogénie reposerait donc principalement sur deux phénomènes : la prolifération des LGLs, d'une part, et la stimulation d'une cytotoxicité anormale, d'autre part, qui s'exprime vis-à-vis des épithéliums et des vaisseaux sanguins (Cook et Splitter, 1988).

PATHOLOGIE DE LA FORME AFRICAINE DU CORYZA GANGRENEUX

A. Signes cliniques

Quatre formes principales ont été décrites dans l'expression clinique des formes africaine et européenne du CG : la forme suraiguë, intestinale, oculo-céphalique (*Head and Eye*) et bénigne (Götze et Liess, 1930). Chez les bovins, la période d'incubation varie entre 11 et 34 jours dans des cas expérimentaux. En pratique, le début



Figure 7 : Opacité cornéenne chez un bovin atteint par la forme africaine du coryza gangreneux.

des premiers signes cliniques apparaît en moyenne entre trois et huit semaines après l'infection (Plowright, 1990). La forme africaine du CG est principalement marquée par un tableau clinique de type oculo-céphalique (Plowright, 1968 ; Pierson *et al.*, 1979). La forme bénigne reste rare, bien qu'en augmentation ces dernières années (Milne et Reid, 1990).

Toute une série de signes cliniques sont susceptibles d'évoquer une atteinte par l'AIHV-1. Ces différents signes peuvent apparaître seuls ou associés, et selon une chronologie variable. Dans pratiquement 100 % des cas, la maladie est létale et dure en moyenne 12 jours.

1. Signes généraux

Le syndrome fébrile est sévère, d'apparition brutale, et accompagné par une hyperthermie élevée (40,5 à 41,5-42°C chez les bovins) et souvent persistante. L'habitus est fortement modifié, la tête est chaude, elle semble pesante pour l'animal et reste tendue sur l'encolure. La prostration de l'animal est marquée. Suite à cet état de fébrilité avancé, l'animal devient anorexique, les vaches laitières ne produisent plus de lait et la rumination s'arrête. L'intensité de ce tableau clinique varie selon les cas (Schelcher *et al.*, 2001).

2. Signes lymphatiques

La tuméfaction généralisée des noeuds lymphatiques apparaît très rapidement, parfois quelques jours

avant le début de l'hyperthermie (Pierson *et al.*, 1978 ; 1979). L'adénomégalie est un signe souvent négligé et pourtant fréquent. En effet, dans des cas provoqués de la forme africaine du CG, ce signe est présent dans 82 % des cas (sur 233 animaux) (Plowright, 1990). Les noeuds continuent à augmenter de volume au fur et à mesure de l'avancement de la maladie.

3. Signes nasaux

Le jetage apparaît précocement au cours de la maladie. Initialement d'aspect muqueux, l'exsudat devient muco-purulent à purulent et de plus en plus abondant (Figure 5). L'examen du mufle révèle d'abord une forte congestion suivie d'érosions associées à un matériel fibrino-nécrotique adhérent, qui finit par obstruer les orifices nasaux (Figure 6). Il s'ensuit un reniflement et une dyspnée inspiratoire intense et bruyante. En plus des cavités nasales, le larynx, le pharynx et la trachée sont fréquemment atteints. Le caractère ozène de l'air expiré est caractéristique et explique la dénomination de "*coryza gangreneux*" (Plowright, 1990).

4. Signes oculaires

Une atteinte oculaire, souvent bilatérale, caractérisait 97 % des 234 cas de la forme africaine du CG examinés par Plowright (1964). La lésion la plus intense est la conjonctivite aiguë séromuqueuse, voire même fibrineuse, puis purulente. Une opacité



Figure 8 : Présence d'un liseré gingival rouge vif associé à de la stomatite ulcéreuse chez un bovin infecté par l'herpèsvirus alcéphalin 1.

cornéenne apparaît à partir du limbe comme une fine ligne grise et s'étend de manière centripète. Elle atteint parfois entièrement la cornée quelques jours après l'apparition de la fièvre (Figure 7). Cet opacification est provoquée par de l'œdème cornéen, secondaire à la kératite, provoquant progressivement une cécité partielle ou totale, souvent bilatérale. Le larmolement muqueux devient mucopurulent. Les paupières sont pratiquement fermées. On peut aussi noter une photophobie intense provoquant un blépharospasme. Avant l'opacification cornéenne, un hypopyon est visible suite à une iridocyclite exsudative progressive. Dans quelques cas avancés, s'ajoutent à ces lésions un staphylome, un glaucome et/ou une néovascularisation cornéenne (Whiteley *et al.*, 1985; Plowright, 1990). Dans les cas dits "bénins", le principal signe clinique semble être une uvéite antérieure, parfois discrète (Schelcher *et al.*, 2001).

5. Signes digestifs

La cavité orale est très fréquemment touchée. Le signe précoce de l'atteinte de la muqueuse buccale est l'apparition d'un liseré gingival rouge vif (Stachurski et Gourreau, 1988) (Figure 8). Apparaît alors une congestion généralisée fortement marquée au niveau des papilles odontoïdes, suivie de foyers de nécrose sur le palais et sous la langue. Expérimentalement, 91 % de 116 bovins infectés par l'AIHV-1 ont présenté des érosions et de la nécrose buccale (Plowright, 1990). Ces lésions buccales semblent être plus précoces que les lésions oculaires. Le ptyalisme est important : la salive épaisse et visqueuse s'écoule de la bouche en chandelles (Figure 9). La bouche est douloureuse à la manipu-



Figure 9 : Bovin présentant du ptyalisme et du jetage nécrotique causés suite à l'infection par l'herpèsvirus alcélapin 1.

lation. Cette douleur entraîne des difficultés de mastication, expliquant l'anorexie. La diarrhée ou la dysenterie sont très rares dans les cas de la forme africaine du CG. On observe plutôt de la constipation tout au long de la maladie (Plowright, 1990).

6. Signes cutanés

Les signes cutanés sont rares dans les cas d'infection par l'AIHV-1. Seuls deux cas de veaux présentant de telles lésions ont été décrits par Plowright en 1964 (0,25 % des centaines de cas expérimentaux) (Plowright, 1990). Toute une série de lésions ont été répertoriées : papules, croûtes, escarres au niveau des mamelles, du scrotum, de l'ars, de la face interne des cuisses, de l'extrémité distale des membres, et au niveau digité. Quoiqu'il en soit, la lésion la plus caractéristique semble être l'ulcération du bord coronaire des extrémités digitées.

7. Signes urinaires

De la protéinurie et de l'hématurie s'observent fréquemment suite aux pétéchies et érosions présentes au niveau de la muqueuse vésicale ainsi qu'aux atteintes glomérulaires et tubulaires rénales (Plowright, 1990).

8. Signes nerveux

Moins fréquents, les signes cliniques d'origine nerveuse apparaissent tardivement. On note alors de l'hyperesthésie, des tremblements musculaires, de l'ataxie, du "pousser au mur" et/ou du nystagmus bilatéral. Des cas de torticolis et de comportement agressif ont été décrits (Selman *et al.*, 1974; Plowright, 1990; Schelcher *et al.*, 2001).



Figure 10 : Rein prélevé sur un bovin infecté par l'herpèsvirus alcélapin 1. Des foyers blanchâtres de quelques millimètres de diamètre irrégulièrement répartis déforment la surface du rein.

B. Modifications de la formule sanguine

Les modifications hématologiques observées en cas de forme africaine du CG chez les bovins incluent de la leucopénie peu avant ou à partir du début de l'augmentation de la température corporelle. Le taux de leucocytes peut descendre, en 4-5 jours, jusqu'à 2.000-3.000 cellules/mm³ par rapport à la norme chez le bovin sain de 4.000 à 12.000 cellules/mm³. Une lymphocytose relative est notée (les lymphocytes représentant jusqu'à 95 à 97 % des globules blancs sanguins), accompagnée par une diminution du nombre de petits lymphocytes et une augmentation marquée de cellules lymphoblastoïdes "immatures". Ce dernier type cellulaire se retrouve aussi au niveau des noeuds lymphatiques des animaux atteints. Il n'y a généralement pas de modification significative du nombre d'érythrocytes (Plowright, 1990).

C. Lésions

1. Lésions macroscopiques

A l'autopsie, certaines lésions permettent d'affiner le diagnostic.

Le tube digestif est atteint de la bouche au rectum. Les amygdales sont dilatées



Figure 11 : Section longitudinale dans un noeud lymphatique prélevé sur un bovin atteint par la forme africaine du coryza gangreneux. Notez la perte de la structure tissulaire normale du noeud et l'aspect nécrotique.



Figure 12 : Lésions présentes au niveau de la rate prélevée sur un bovin infecté par l'herpèsvirus alcélapin 1. Notez le caractère hétérogène du parenchyme splénique.

et leur cryptes sont remplies d'un exsudat muqueux et pseudomembraneux. La cavité buccale, plus particulièrement le palais dur, le palais mou, la langue, les gencives et le bourrelet gingival, portent des ulcères aigus qui, pour la plupart, sont recouverts de pseudomembranes. Ces ulcères ont des contours irréguliers, sont en général plus longs que larges et ont une tendance très nette à la coalescence. Les papilles jugales se nécrosent, en commençant par l'extrémité distale. Le pharynx et l'œsophage portent des ulcères similaires, mais cette fois beaucoup plus longs que larges. Les piliers du rumen, le réseau et l'antrum pylorique présentent des ulcères aigus à contours irréguliers également. La paroi intestinale, particulièrement celle du côlon et du caecum, est épaissie. Les plaques de Peyer sont tuméfiées et sont souvent recouvertes de pseudomembranes. On peut observer également des ulcères aigus, étalés longitudinalement, au niveau du rectum. Les noeuds mésentériques sont dilatés et fermes. Dans certains cas, le foie porte des foyers miliaires blanchâtres de 1-2 mm de diamètre évoquant l'image dite "foie de Leshbor".

Au niveau respiratoire, les lésions sont limitées aux nez, sinus, pharynx, larynx, trachée et bronches. Il s'agit de congestion active, de pseudomembranes, de pétéchies et d'ecchymoses.

Les lésions urinaires, bien qu'inconstantes, sont beaucoup plus spécifiques du CG. Le cortex rénal peut porter des taches blanches circulaires, peu déformantes, de taille variable (2 à 5 mm) et réparties au hasard (Figure 10). La paroi de la vessie peut être épaissie et congestionnée. Dans la cavité vésicale, on peut trouver des caillots de sang ou de fibrine et une muqueuse ulcérée qui porte des pseudomembranes.

L'hypertrophie des noeuds lymphatiques est fréquente et marquée, principalement au niveau de la tête, du cou et des organes viscéraux. Ils atteignent généralement 2 à 5 fois leur taille normale et peuvent présenter dans leur parenchyme des foyers hémorragiques (Figure 11). De plus, les noeuds hémolympatiques sont également hypertrophiés.

La rate est souvent atteinte, avec une hypertrophie des corpuscules de Malpighi (Figure 12). Les glandes surrénales présentent dans certains cas des foyers de nécrose. De la syno-

vite a été rapportée dans certains cas. Enfin, des lésions hémorragiques cérébrales et méningées peuvent être détectées (Stachurski et Gourreau, 1988 ; Plowright, 1990 ; Schelcher *et al.*, 2001).

2. Histopathologie

L'examen histopathologique des organes atteints permet d'orienter le diagnostic étiologique. Quatre lésions principales ont été répertoriées et caractérisent la maladie :

- une prolifération de grandes cellules lymphoblastoïdes avec un grand noyau et des nucléoles proéminents dans tous les organes ;
- une disparition des petits lymphocytes, en particulier dans les tissus lymphopoïétiques ;
- une périartériolite avec infiltration de cellules lymphoblastoïdes ;
- une nécrose épithéliale des muqueuses.

L'infiltration par des cellules lymphocytaires et lymphoblastoïdes survient dans tous les organes, aussi bien au niveau des muqueuses que des parenchymes. On observe une hyperplasie des zones T-dépendantes ganglionnaires (zones paracorticale et interfolliculaire) et de la rate (zone périartériolaire).

Les lésions de périartériolite s'observent principalement au niveau du rein (artères arciformes), de l'encéphale, des méninges, du foie, des surrénales, de la peau et des muqueuses. L'adventice est la première couche atteinte par l'infiltration mononucléée (lymphocytes/blastes, quelques macrophages) et de très rares cellules polymorphonucléaires. L'infiltration s'étend ensuite à la média et à l'intima. On observe également une hyperplasie subséquente de l'endothélium et de la dégénérescence ou une nécrose fibrinoïde de la média. Les artérioles de taille moyenne sont les principales touchées.

LA RÉPONSE IMMUNE ENVERS L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1

La réponse immune envers l'AIHV-1 doit être envisagée chez l'espèce hôte et chez les espèces sensibles à la forme africaine du CG. La quasi totalité des gnous sont séropositifs envers l'AIHV-1, et ce dès le plus jeune âge (Plowright, 1967 ; Reid *et al.*, 1975 ;

Rossiter *et al.*, 1983). Les espèces hôtes réservoirs produisent un taux d'anticorps neutralisants élevé dès leurs premiers mois de vie. L'immunité passive, issue de la mère, ne les protège pas contre l'infection naturelle par l'AIHV-1 (Plowright, 1990). Le sérum de gnou permet de reconnaître spécifiquement six polypeptides viraux (Herring *et al.*, 1989). Les tests de détection d'anticorps neutralisants ont été utilisés lors d'études visant à identifier le ou les espèces hôtes de l'AIHV-1. Cependant, ces tests ne permettent pas de différencier spécifiquement l'AIHV-1 d'un certain nombre de virus antigéniquement apparentés (Hamblin et Hedger, 1984 ; Seal *et al.*, 1989).

La réponse humorale des espèces sensibles est fortement limitée. Les bovins et les lapins produisent des anticorps entre 5 et 7 jours avant le début de la fièvre et le taux d'anticorps spécifiques augmente continuellement jusqu'à la mort (Rossiter *et al.*, 1977).

Les rares bovins survivant à l'infection par l'AIHV-1 sont résistants à une atteinte ultérieure pendant des années, voire leur vie entière, bien que des récurrences ont été décrites. L'immunité passive ne procure néanmoins pas de protection contre une infection naturelle des espèces sensibles à la forme africaine du CG (Plowright, 1990). Les bovins infectés expérimentalement ne produisent pas d'anticorps neutralisants, excepté dans les rares cas de survie (Plowright, 1968 ; Rossiter *et al.*, 1977). Seulement 3 polypeptides de l'AIHV-1, parmi les 6 reconnus par le sérum de gnou, sont reconnus spécifiquement par du sérum issu de bovins atteints de la forme africaine du CG (Herring *et al.*, 1989). On pourrait expliquer cette différence soit par l'expression incomplète du protéome de l'AIHV-1 chez les espèces sensibles à la forme africaine du CG, soit par un très faible taux de réplication virale chez les bovins. Cette dernière hypothèse pourrait de surcroît expliquer la difficulté d'isoler l'AIHV-1 des tissus provenant d'animaux infectés (Edington *et al.*, 1979 ; Rossiter, 1980).

Les lapins infectés expérimentalement produisent des anticorps neutralisants dès la fin de la période d'incubation (Rossiter *et al.*, 1977). Quoi qu'il en soit, ce taux d'anticorps ne protège pas contre l'issue fatale de l'infection. L'isotypie des immuno-

globulines impliquées dans la réponse immunitaire de lapins infectés expérimentalement a été étudiée (Rossiter, 1982b). Autant les IgG que les IgM apparaissent dans les 2 à 6 jours avant le début de l'hyperthermie.

Peu de données sont connues au point de vue de l'immunité à médiation cellulaire dans la forme africaine du CG. Cependant, l'incapacité des anticorps neutralisants à protéger contre l'infection virale suggère qu'elle joue sans doute un rôle clé dans l'immunité protectrice (Plowright, 1990).

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1

A. Diagnostic étiologique

1. Détection du virus et des antigènes viraux

L'isolement viral se fait en culture de cellules thyroïdiennes ou testiculaires de veau, bien que la plupart des cultures cellulaires primaires de ruminants peuvent être utilisées (Office international des Epizooties, 2000). L'isolement du virus se fait à partir des nœuds lymphatiques, du thymus, de la thyroïde, des glandes surrénales, du poumon, de la rate et du sang. Le virus est instable dans les prélèvements et détruit avec l'autolyse tissulaire. De plus, il est sensible à la congélation. Il faut un délai assez long, trois jours à trois semaines, pour obtenir un effet cytopathogène en culture de cellules infectées. Les titres obtenus sont faibles (Schelcher *et al.*, 2001).

Le marquage par immunofluorescence directe et la microscopie électronique ne permettent de mettre en évidence qu'une très faible quantité de virions et ne sont pas utilisables pour le diagnostic en pratique (Patel et Edington, 1981; Schelcher *et al.*, 2001).

2. Détection des anticorps

La séropositivité des hôtes naturels peut être mise en évidence par séro-neutralisation (Plowright, 1965; Reid *et al.*, 1975; Mushi et Karstad, 1981). D'autres techniques telles que l'immunoprécipitation (Rossiter *et al.*, 1980) et la réaction de fixation du complément (Rossiter *et al.*, 1980) ont également été mises en pratique. Chez les espèces sensibles les anticorps spéci-

fiques peuvent être détectés par immunofluorescence ou immunohistochimie indirecte (Rossiter *et al.*, 1977; 1980; Rossiter, 1981). Cependant, un manque de spécificité apparaît pour les faibles titres en anticorps étant donné l'existence de réactions croisées avec d'autres gamma-herpèsvirus tels que le BoHV-4 (Rossiter *et al.*, 1988).

Un dosage immunologique semi-quantitatif ELISA (pour *enzyme-linked immunosorbent assay*) par inhibition compétitive permet de détecter et de doser les anticorps naturels dirigés contre l'épitope 15-A de l'AIHV-1. Cet épitope est présent au sein du complexe glycoprotéique d'enveloppe du virus (gp115). Il est conservé parmi les souches de l'AIHV-1 et semble être impliqué dans la neutralisation virale. Ce dernier test a une spécificité entre 91 et 100 % (Li *et al.*, 1994).

3. Détection du matériel génomique viral

Grâce à l'utilisation de sondes génomiques, des segments de génome de l'AIHV-1 ont pu être mis en évidence par hybridation *in situ* dans les tissus de lapins infectés. Cette technique permet d'obtenir une sensibilité 100 fois supérieure au marquage par immunofluorescence des antigènes viraux (Bridgen *et al.*, 1992).

Actuellement, la technique la plus fiable pour le diagnostic étiologique de la forme africaine du CG est l'amplification génique (PCR pour *polymerase chain reaction*) (Hsu *et al.*, 1990). Du matériel génétique viral a été détecté par PCR à partir de leucocytes et des tissus de bovins atteints cliniquement (Katz *et al.*, 1991; Murphy *et al.*, 1994). De la même manière, de l'ADN viral issu du sang, du jetage, des larmes et de l'urine de gnous a été détecté (Michel, 1993). Grâce à cette méthode, 10 fg d'ADN viral peuvent être détectés; ce qui correspond à 6 copies du génome viral. Cette technique pourrait être utilisée en routine pour la détection des espèces animales infectées en tant qu'hôtes réservoirs ou espèces sensibles à la forme africaine du CG.

B. Diagnostic anatomo-pathologique

Sur base de l'aspect macroscopique des lésions du tractus digestif antérieur, aucun élément objectif ne per-

met de différencier le CG de la maladie des muqueuses ou de la peste bovine. Les ulcères générés par l'AIHV-1 ont le plus souvent des contours irréguliers ce qui les différencie de ceux induits par la fièvre aphteuse, la stomatite papuleuse ou la stomatite vésiculeuse. Prises en dehors du contexte lésionnel global, les lésions respiratoires antérieures font penser à celles qui accompagnent la rhinotrachéite infectieuse bovine.

Des coupes réalisées à partir de prélèvements tissulaires formolés permettent de poser un diagnostic histopathologique précis sans pour autant permettre un diagnostic étiologique (Office international des Epizooties, 2000). Les lésions montrent une lymphoprolifération généralisée, de la nécrose étendue aux jonctions cutanéomuqueuses et une périartériolite touchant particulièrement les artérioles de taille moyenne. Les lésions les plus caractéristiques sont localisées dans les reins, ces derniers devant être impérativement prélevés pour affiner le diagnostic. Mis à part les reins, des échantillons de nœuds lymphatiques, des muqueuses orale et œsophagienne, de poumon, de foie, de glande surrénale, des yeux, de plaques de Peyer, de vessie, de carotide, de thyroïde, de myocarde et d'encéphale peuvent être analysés pour la détection de la présence de lésions microscopiques.

Malgré le tableau lésionnel complexe engendré par l'infection par l'AIHV-1, rien ne permet de diagnostiquer de manière certaine le CG sur base de ces seuls signes anatomo-pathologiques.

C. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel prend en compte principalement la maladie des muqueuses causée par le pestivirus de la diarrhée virale bovine (Schelcher *et al.*, 2001). Cependant, une série d'autres maladies peuvent être confondues avec le CG, telles que : la rhinotrachéite infectieuse bovine causée par l'herpèsvirus bovin 1, la peste bovine causée par un morbillivirus, la salmonellose, la coccidiose, la fièvre catarrhale ovine causée par un orbivirus, ou encore la besnoitiose causée par un protozoaire (*Besnoitia besnoiti*) (Pierson *et al.*, 1978; Schelcher *et al.*, 2001).

PROPHYLAXIE DE LA FORME AFRICAINE DU CORYZA GANGRENEUX

De nombreux essais de vaccination ont été mis en œuvre, mais sans succès. Les tentatives d'immunisation préalables à une inoculation de la souche C500 pleinement virulente se sont révélées infructueuses. Chez le bovin ou chez le lapin, ni la souche WC11 atténuée (Plowright, 1968), inactivée avec ou sans adjuvant de Freund (Plowright *et al.*, 1975; Edington et Plowright, 1980), ni des souches avirulentes issues de Bubale (*Alcelaphus buselaphus*) (Reid et Rowe, 1973), ni l'inoculation de cellules infectées ou de membranes de cellules infectées (Mushi, 1980 d'après Mirangi, 1991) n'ont permis d'obtenir une protection efficace et durable. Chez le lapin, une vaccination à l'aide de cellules allogéniques rénales infectées a conféré une protection pendant 47 semaines. Ce résultat suggère l'importance de l'allo-génicité des cellules utilisées pour la propagation virale dans un but vaccinal. Malgré ceci la lourdeur des protocoles était trop importante et la fiabilité des procédés trop faible (Rossiter, 1982a). La recherche de moyens vaccinaux pour protéger les espèces sensibles contre une infection par l'AIHV-1 est importante, car une fois déclarée, la maladie est le plus souvent létale.

La seule méthode de prévention efficace est de limiter les contacts entre l'espèce réservoir et les espèces sensibles. Dans les régions où les populations de gnous sont présentes à l'état sauvage, il paraît avisé d'en écarter le bétail et les autres espèces sensibles. Pratiquement, il est bien souvent difficile, voire impossible, de séparer physiquement les deux types d'espèces, et encore plus d'empêcher les ruminants sauvages et domestiques de pâturer des prairies foulées préalablement par un troupeau de gnous. Dans les parcs zoologiques, il faut conseiller une séparation stricte des espèces hôtes et sensibles ainsi qu'un dépistage systématique des animaux importés et susceptibles d'être porteurs latents.

LE GNOU ET L'HERPÈSVIRUS ALCÉLAPHIN 1 : UN EXEMPLE DE SYMBIOSE ENTRE UN VIRUS ET SON HÔTE

En terme d'évolution, l'AIHV-1 représente une véritable arme biologique permettant aux troupeaux de gnous de réguler négativement les espèces avec lesquelles ils entrent en compétition pour les pâturages. De plus, les animaux atteints par la forme africaine du CG représentent des proies faciles pour les grands carnivores qui dès lors se détournent des troupeaux de gnous sains (P.B. Rossiter, communication personnelle). L'AIHV-1 étant apathogène pour son hôte naturel, on peut décrire la relation gnu / AIHV-1 comme une association durable et réciproquement profitable entre deux entités biologiques. La symbiose se définissant comme une association durable et réciproquement profitable entre deux organismes vivants; la relation qui existe entre le gnu et l'AIHV-1 peut être qualifiée de symbiotique à la condition de modifier dans cette définition le terme "organisme vivant" par "entité biologique".

De manière surprenante il semble que la symbiose entre l'AIHV-1 et le gnu ait permis l'émergence au cours de l'évolution d'une autre relation symbiotique entre un virus et son hôte. Dans ce second cas, l'infection apa-

thogène du buffle africain (*Syncerus caffer*) par le BoHV-4 (un gammaherpèsvirus antigéniquement apparenté à l'AIHV-1) confèrerait aux buffles infectés une immunité protectrice vis-à-vis de l'AIHV-1 (Rossiter *et al.*, 1988) (Figure 13). Divers résultats soutiennent cette hypothèse. Tout d'abord, des prélèvements réalisés sur des buffles africains sains dans divers parcs du Kenya ont permis d'établir que plus de 93% des animaux présentaient une sérologie positive vis-à-vis du BoHV-4, et que le virus pouvait être isolé à partir du sang de 25% des animaux (Rossiter *et al.*, 1989). Ces chiffres sont étonnamment élevés si on les compare à ceux généralement observés pour l'espèce bovine. Une séroprévalence aussi élevée pourrait s'expliquer par l'élimination des animaux séronégatifs par l'AIHV-1. Ensuite, des expériences réalisées sur un petit nombre de bovins ont démontré que l'inoculation du BoHV-4 confère une immunité protectrice vis-à-vis d'une épreuve ultérieure à l'aide d'AIHV-1 (Rossiter *et al.*, 1988; 1989). Confortant la thèse de l'existence d'une relation symbiotique entre le BoHV-4 et le buffle africain, une étude phylogénétique récente a permis de démontrer que le BoHV-4 est en réalité un virus du buffle africain transmis aux bovins récemment au cours de l'évolution (Markine-Goriaynoff *et al.*, 2003).

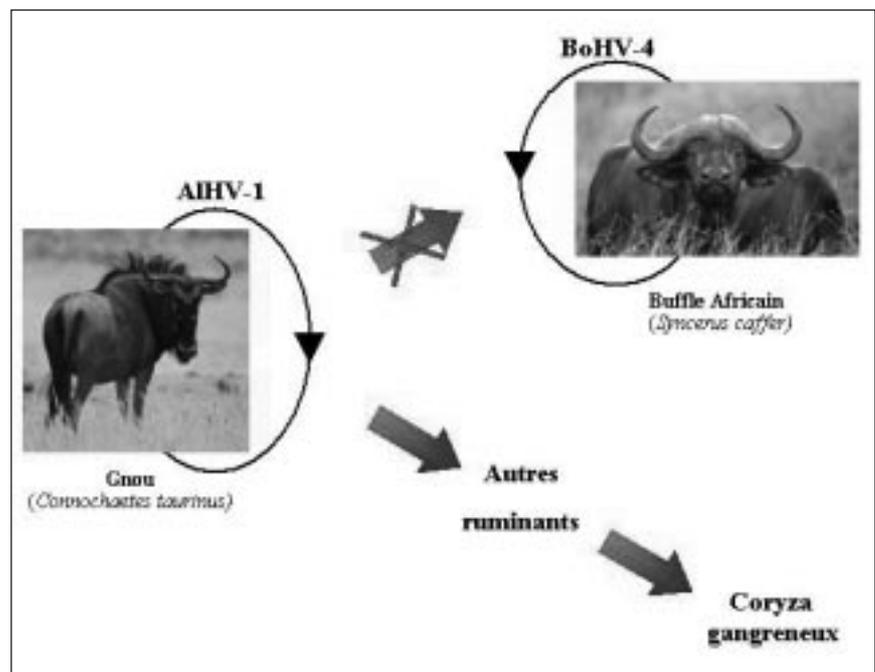


Figure 13 : Représentation schématique selon laquelle le buffle africain, contrairement aux autres espèces de ruminants, serait protégé de l'herpèsvirus alcélaphin 1 grâce à une relation symbiotique avec l'herpèsvirus bovin 4 antigéniquement apparenté.

CONCLUSION

L'AIHV-1 est sans aucun doute l'un des herpèsvirus les plus fascinants. Ce virus illustre à lui seul de nombreux concepts de virologie tels que l'adaptation d'un virus à son hôte naturel au point d'être apathogène, les dangers associés à la transmission d'un virus chez une espèce non hôte, le rôle que les virus peuvent jouer dans la régulation des populations d'un écosystème, ou encore la capacité des virus à déréguler la réponse immune de l'hôte.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement la FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) (Figures 2, 6-12) ainsi que les Drs Peter Nettelton et Hugh Reid (Moredun Research Institute, Grande-Bretagne) (Figure 5) pour leur avoir permis de reproduire dans cet article des illustrations pour lesquelles ils possèdent les droits de reproduction. Le Dr Alain Vanderplasschen est

Maître de Recherches du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS). Les Drs Benjamin Dewals et Nicolas Markine-Goriaynoff sont Aspirants du FNRS. Christel Boudry est boursière du Fonds pour la formation à la recherche dans l'industrie et dans l'agriculture.

SUMMARY

Alcelaphine herpesvirus 1 : the causative agent of the African form of malignant catarrhal fever.

Malignant catarrhal fever (MCF) is a pathology usually lethal which has been described in a large number of ruminant species. Based on the etiology, two main forms of MCF have been described, i.e., the European and the African forms due to ovine herpesvirus 2 (OvHV-2) and alcelaphine herpesvirus 1 (AIHV-1), respectively. The present review is devo-

ted to the African form of MCF and to its causative agent AIHV-1. AIHV-1 belongs to the Gammaherpesvirinae subfamily of the Herpesviridae family. Wildebeests (*Connochaetes spp*) carry AIHV-1, which is lethal for a large number of ruminant species, while apparently harmless to its natural host. In hosts susceptible to MCF, the pathology is characterized by fever, extensive lymphadenopathy, ulcerative lesions of the digestive and the upper respiratory tracts mucous membranes and severe keratoconjunctivitis. In the present paper, we will review the data available to date on AIHV-1 and on the African form of MCF with emphasis on the pathogenesis, clinical signs and anatomopathological lesions of MCF. Finally, we will discuss the relationship between AIHV-1 and wildebeest as an example of symbiosis between a virus and its natural host.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS S.W., HUTT-FLETCHER L.M. Characterization of envelope proteins of alcelaphine herpesvirus 1. *J. Virol.*, 1990, **64**, 3382-3390.
- ARVANITAKIS L., GERAS-RAAKA E., GERSHEN-GORN M. Constitutively signaling G-protein-coupled receptors and human disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1998, **9**, 27-31.
- BARNARD B.J., BENGIS R.G., GRIESSEL M.D., DE VOS V. Excretion of alcelaphine herpesvirus-1 by captive and free-living wildebeest (*Connochaetes taurinus*). *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1989a, **56**, 131-134.
- BARNARD B.J., VAN DE PYPEKAMP H.E., GRIESSEL M.D. Epizootology of wildebeest-derived malignant catarrhal fever in an outbreak in the north-western Transvaal: indications of an intermediate host. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1989b, **56**, 135-139.
- BARNARD B.J., BENGIS R.G., VOGES S.F. Epidemiology of wildebeest-derived malignant catarrhal fever in South Africa: inability to transfer the disease with an African face fly *Musca xanthomelas* (Diptera: Muscidae). *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1990, **57**, 89-93.
- BAXTER S.I., POW I, BRIDGEN A., REID H.W. PCR detection of the sheep-associated agent of malignant catarrhal fever. *Arch. Virol.*, 1993, **132**, 145-59.
- BLAKE J.E., NIELSEN N.O., HEUSCHELE W.P. Lymphoproliferation in captive wild ruminants affected with malignant catarrhal fever: 25 cases (1977-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196**, 1141-1143.
- BRIDGEN A., MUNRO R., REID H.W. The detection of Alcelaphine herpesvirus-1 DNA by in situ hybridization of tissues from rabbits affected with malignant catarrhal fever. *J. Comp. Pathol.*, 1992, **106**, 351-359.
- BRIDGEN A., REID H.W. Derivation of a DNA clone corresponding to the viral agent of sheep - associated malignant catarrhal fever. *Res. Vet. Sci.*, 1991, **50**, 38-44.
- BRIDGEN A., HERRING A.J., INGLIS N.F., REID H.W. Preliminary characterization of the alcelaphine herpesvirus 1 genome. *J. Gen. Virol.*, 1989, **70**, 1141-1150.
- BUXTON D., REID H.W. Transmission of malignant catarrhal fever to rabbits. *Vet. Rec.*, 1980, **106**, 243-245.
- CASTRO A.E., DALEY G.G. Electron microscopic study of the African strain of malignant catarrhal fever virus in bovine cell cultures. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, **43**, 576-582.
- CASTRO A.E., RAMSAY E.C., DOTSON J.F., SCHRAMKE M.L., KOCAN A.A., WHITENACK D.L. Characteristics of the herpesvirus of malignant catarrhal fever isolated from captive wildebeest calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, **45**, 409-15.

- CASTRO A.E., HEUSCHELE W.P., SCHRAMKE M.L., DOTSON J.F. Ultrastructure of cellular changes in the replication of the alcelaphine herpesvirus-1 of malignant catarrhal fever. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 1231-1237.
- CASTRO A.E., HEUSCHELE W.P. Conference on malignant catarrhal fever. *Bovine Practi.*, 1985, **20**, 162-168.
- CHEN B.P., WOLFGANG C.D., HAI T. Analysis of ATF3, a transcription factor induced by physiological stresses and modulated by gadd153/Chop10. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, **16**, 1157-1168.
- COOK C.G., SPLITTER G.A. Lytic function of bovine lymphokine-activated killer cells from a normal and a malignant catarrhal fever virus-infected animal. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1988, **19**, 105-118.
- COULTER L.J., WRIGHT H., REID H.W. Molecular genomic characterization of the viruses of malignant catarrhal fever. *J. Comp. Pathol.*, 2001, **124**, 2-19.
- DAUBNEY R., HUDSON J.R. Transmission experiments with bovine malignant catarrhal fever. *J. Comp. Pathol.*, 1936, **49**, 63-89.
- DAVISON A.J. Evolution of the herpesviruses. *Vet. Microbiol.*, 2002, **86**, 69-88.
- DUBUISSON J. L'infection du bovin par le bovine herpesvirus-4 : étude de la pathogénie et des mécanismes de neutralisation (PhD Thesis). Université de Liège : Liège, 1989, 122 p.
- EDINGTON N., PATEL J., RUSSELL P.H., PLOWRIGHT W. The nature of the acute lymphoid proliferation in rabbits infected with the herpes virus of bovine malignant catarrhal fever. *Eur. J. Cancer.*, 1979, **15**, 1515-1522.
- EDINGTON N., PLOWRIGHT W. The protection of rabbits against the herpesvirus of malignant catarrhal fever by inactivated vaccines. *Res. Vet. Sci.*, 1980, **28**, 384-386.
- EDINGTON N., PATEL J.R. The location of primary replication of the herpesvirus of bovine malignant catarrhal fever in rabbits. *Vet. Microbiol.*, 1981, **6**, 107-112.
- ENSSER A., FLECKENSTEIN B. Alcelaphine herpesvirus type 1 has a semaphorin-like gene. *J. Gen. Virol.*, 1995, **76**, 1063-1067.
- ENSSER A., PFLANZ R., FLECKENSTEIN B. Primary structure of the alcelaphine herpesvirus 1 genome. *J. Virol.*, 1997, **71**, 6517-6525.
- FINGEROTH J.D., WEIS J.J., TEDDER T.F., STROMINGER J.L., BIRO P.A., FEARON D.T. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 4510-4514.
- GÖTZE R., LIESS J. Untersuchungen über des böartige Katarrhalfieber des Rindes. II Schape als überträger. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1930, **37**, 433-437.
- HAMBLIN C., HEDGER R.S. Neutralising antibodies to wildebeest-derived malignant catarrhal fever virus in African wildlife. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1984, **7**, 195-199.
- HAMILTON A.F. Account of three outbreaks of malignant catarrhal fever in cattle in the Republic of Ireland. *Vet. Rec.*, 1990, **127**, 231-232.
- HANDLEY J.A., SARGAN D.R., HERRING A.J., REID H.W. Identification of a region of the alcelaphine herpesvirus-1 genome associated with virulence for rabbits. *Vet. Microbiol.*, 1995, **47**, 167-181.
- HERRING A., REID H., INGLIS N., POW I. Immunoblotting analysis of the reaction of wildebeest, sheep and cattle sera with the structural antigens of alcelaphine herpesvirus-1 (malignant catarrhal fever virus). *Vet. Microbiol.*, 1989, **19**, 205-215.
- HEUSCHELE W.P., NIELSEN N.O., OOSTERHUIS J.E., CASTRO A.E. Dexamethasone-induced recrudescence of malignant catarrhal fever and associated lymphosarcoma and granulomatous disease in a Formosan sika deer (*Cervus nippon taiouanus*). *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 1578-1583.
- HSU D., SHIH L.M., CASTRO A.E., ZEE Y.C. A diagnostic method to detect alcelaphine herpesvirus-1 of malignant catarrhal fever using the polymerase chain reaction. *Arch. Virol.*, 1990, **114**, 259-263.
- HUFFMAN B. The ultimate ungulate page. [en ligne] (17/10/2002) Adresse URL: <http://www.ultimateungulate.com> Consulté le 15/11/02.
- HUNT R.D., BILLUPS L.H. Wildebeest-associated malignant catarrhal fever in Africa: a neoplastic disease of cattle caused by an oncogenic herpesvirus? *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1979, **2**, 275-283.
- JACOBY R.O., BUXTON D., REID H.W. The pathology of wildebeest-associated malignant catarrhal fever in hamsters, rats and guinea-pigs. *J. Comp. Pathol.*, 1988a, **98**, 99-109.
- JACOBY R.O., REID H.W., BUXTON D., POW I. Transmission of wildebeest-associated and sheep-associated malignant catarrhal fever to hamsters, rats and guinea-pigs. *J. Comp. Pathol.*, 1988b, **98**, 91-98.
- KALUNDA M., DARDIRI A.H., LEE K.M. Malignant catarrhal fever. I. Response of American cattle to malignant catarrhal virus isolated in Kenya. *Can. J. Comp. Med.*, 1981, **45**, 70-76.
- KATZ J., SEAL B., RIDPATH J. Molecular diagnosis of alcelaphine herpesvirus (malignant catarrhal fever) infections by nested amplification of viral DNA in bovine blood buffy coat specimens. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1991, **3**, 193-198.
- LANGE C., LIEHR T., GOEN M., GEBHART E., FLECKENSTEIN B., ENSSER A. New eukaryotic semaphorins with close homology to semaphorins of DNA viruses. *Genomics*, 1998, **51**, 340-350.
- LEKEUX P., AGUILAR-SETIEN A., PASTORET P.-P. Le coryza gangreneux ou fièvre catarrhale maligne. *Ann. Méd. Vét.*, 1980, **124**, 69-71.
- LI H., SHEN D.T., KNOWLES D.P., GORHAM J.R., CRAWFORD T.B. Competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for antibody in sheep and other ruminants to a conserved epitope of malignant catarrhal fever virus. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, **32**, 1674-1679.
- LIGGITT H.D., DEMARTINI J.C. The pathomorphology of malignant catarrhal fever. I. Generalized lymphoid vasculitis. *Vet. Pathol.*, 1980a, **17**, 58-72.

- LIGGITT H.D., DEMARTINI J.C. The pathomorphology of malignant catarrhal fever. II. Multisystemic epithelial lesions. *Vet. Pathol.*, 1980b, **17**, 73-83.
- LIGGITT H.D., DEMARTINI J.C., MCCHESENEY A.E., PIERSON R.E., STORZ J. Experimental transmission of malignant catarrhal fever in cattle: gross and histopathologic changes. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, **39**, 1249-1257.
- MACDONALD D. The new encyclopedia of mammals. Oxford University Press : Oxford, 2001, 961 p.
- MARKINE-GORIAYNOFF N., GEORGIN J-P., GOLTZ M., ZIMMERMANN H., BROLL H., WAMWAYI H.M., PASTORET P-P., SHARP P.M., VANDERPLASCHEN A. The core 2 β -1,6-*N*-acetylglucosaminyltransferase-mucin encoded by bovine herpesvirus 4 was acquired from an ancestor of the African buffalo. *J. Virol.*, 2003, **77**, 1784-1792.
- MC GEOGH DJ. Molecular evolution of the *g*-*Herpesviridae*. *Philos Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 2001, **356**, 421-435.
- METTAM R.W.H. Snotsiekte in cattle. *Rep. Dir. Vet. Educ. Res.*, 1924, **9-10**, 395-432.
- METZLER A.E. The malignant catarrhal fever complex. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, **14**, 107-124.
- MICHEL A.L. Generation of a nucleic acid probe specific for the alcelaphine herpesvirus 1 and its use for the detection of malignant catarrhal fever virus DNA in blue wildebeest calves (*Connochaetes taurinus*). *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1993, **60**, 87-93.
- MICHEL A.L., ASPELING I.A. Evidence of persistent malignant catarrhal fever infection in a cow obtained by nucleic acid hybridisation. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 1994, **65**, 26-27.
- MICHEL A.L., VAN DER LUGT J.J., BENGIS R.G., DE VOS V. Detection of AHV-1 DNA in lung sections from blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*) calves by in situ hybridization. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1997, **64**, 235-238.
- MILNE E.M., REID H.W. Recovery of a cow from malignant catarrhal fever. *Vet. Rec.*, 1990, **126**, 640-641.
- MIRANGI P.K. Attempts to immunize cattle against virulent African malignant catarrhal fever virus (alcelaphine herpesvirus-1) with a herpesvirus isolated from American cattle. *Vet. Microbiol.*, 1991, **28**, 129-139.
- MURPHY M.F., KLIEFORTH R.B., LAHIJANI R.S., HEUSCHELE W.P. Diagnosis of malignant catarrhal fever by polymerase chain reaction amplification of alcelaphine herpesvirus 1 sequence. *J. Wildl. Dis.*, 1994, **30**, 377-382.
- MUSHI E.Z. Studies of the epidemiology and immunization against malignant catarrhal fever virus (PhD Thesis). University of London : London, 1980.
- MUSHI E.Z., KARSTAD L. Prevalence of virus neutralising antibodies to malignant catarrhal fever virus in oryx (*Oryx beisa callotis*). *J. Wildl. Dis.*, 1981, **17**, 467-470.
- MUSHI E.Z., RURANGIRWA F.R. The development of delayed cutaneous hypersensitivity in rabbits infected with the herpesvirus of malignant catarrhal fever. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1981a, **4**, 29-34.
- MUSHI E.Z., RURANGIRWA F.R. Epidemiology of bovine malignant catarrhal fevers, a review. *Vet. Res. Commun.*, 1981b, **5**, 127-142.
- MUSHI E.Z., RURANGIRWA F.R. Immunoglobulins, haemolytic complement and serum C3 in cattle infected with malignant catarrhal fever herpesvirus. *Vet. Res. Commun.*, 1981c, **5**, 57-62.
- NAKAJIMA Y., MOMOTANI E., ISHIKAWA Y., MURAKAMI T., SHIMURA N., ONUMA M. Phenotyping of lymphocyte subsets in the vascular and epithelial lesions of a cow with malignant catarrhal fever. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1992, **33**, 279-284.
- OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. Manual of standards Diagnostic Tests and Vaccines-Malignant Catarrhal Fever. [en ligne] (22/04/2002) Adresse URL : http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00112.htm Consulté le 18/10/02.
- PATEL J.R., EDINGTON N. The detection and behaviour of the herpesvirus of malignant catarrhal fever in bovine lymphocytes. *Arch. Virol.*, 1981, **68**, 321-326.
- PIERSON R.E., LIGGITT H.D., DEMARTINI J.C., MCCHESENEY A., STORZ J. Clinical and clinicopathologic observations in induced malignant catarrhal fever of cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1978, **173**, 833-837.
- PIERSON R.E., HAMDY F.M., DARDIRI A.H., FERRIS D.H., SCHLOER G.M. Comparison of African and American forms of malignant catarrhal fever: transmission and clinical signs. *Am. J. Vet. Res.*, 1979, **40**, 1091-1095.
- PLOWRIGHT W. Studies on bovine malignant catarrhal fever of cattle (PhD Thesis). University of Pretoria : Pretoria, 1964, 336 p.
- PLOWRIGHT W. Malignant catharrhal fever in East Africa. 1. Behaviour of the virus in free living populations of blue wildebeest (*Gorgon taurinus taurinus*, Burchell). *Res. Vet. Sci.*, 1965, **6**, 56-68.
- PLOWRIGHT W. Malignant catarrhal fever in East Africa 3. Neutralizing antibody in free-living wildebeest. *Res. Vet. Sci.*, 1967, **8**, 129-136.
- PLOWRIGHT W. Malignant catarrhal fever. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1968, **152**, 795-803.
- PLOWRIGHT W. Malignant catarrhal fever virus. In: Dinter Z., Morein B. (Eds.), Virus infections of ruminants. Elsevier : Amsterdam, 1990, 123-150.
- PLOWRIGHT W., FERRIS R.D., SCOTT G.R. Blue wildebeest and the aetiological agent of bovine malignant fever. *Nature*, 1960, **188**, 1167-1169.
- PLOWRIGHT W., MACADAM R.F., ARMSTRONG J.A. Growth and characterisation of the virus of bovine malignant catarrhal fever in East Africa. *J. Gen. Microbiol.*, 1965, **39**, 253-266.
- PLOWRIGHT W., HERNIMAN K.A., JESSETT D.M., KALUNDA M., RAMPTON C.S. Immunisation of cattle against the herpesvirus of malignant catarrhal fever: failure of inactivated culture vaccines with adjuvant. *Res. Vet. Sci.*, 1975, **19**, 159-166.
- REID H.W. Malignant catarrhal fever. *Infect. Dis. Rev.*, 2000, **2**, 20-22.

- REID H.W., ROWE L. The attenuation of a herpes virus (malignant catarrhal fever virus) isolated from hartebeest (*Alcelaphus buselaphus cokei* Gunther). *Res. Vet. Sci.*, 1973, **15**, 144-146.
- REID H.W., PLOWRIGHT W., ROWE L.W. Neutralising antibody to herpesviruses derived from wildebeest and hartebeest in wild animals in East Africa. *Res. Vet. Sci.*, 1975, **18**, 269-273.
- REID H.W., BUXTON D., POW I., FINLAYSON J., BERRIE E.L. A cytotoxic T - lymphocyte line propagated from a rabbit infected with sheep associated malignant catarrhal fever. *Res. Vet. Sci.*, 1983, **34**, 109-113.
- REID H.W., BUXTON D., BERRIE E., POW I., FINLAYSON J. Malignant catarrhal fever. *Vet. Rec.*, 1984, **114**, 581-583.
- REID H.W., BUXTON D. Immunity and pathogenesis of malignant catarrhal fever. In: Pastoret P.-P. , Thiry E., Saliki J. (Eds), Immunity to herpesvirus infections of domestic animals. Commission of the European Communities : Brussels, 1985, 117-130.
- REID H.W., BUXTON D., POW I., FINLAYSON J. Isolation and characterisation of lymphoblastoid cells from cattle and deer affected with "sheep-associated" malignant catarrhal fever. *Res. Vet. Sci.*, 1989, **47**, 90-96.
- ROIZMAN B., PELLET P.E. The family *Herpesviridae* : a brief introduction. In: Knipe D.M. , Howley P.M. (Eds.), Fields virology. 4th Ed. Lippincott, Williams & Wilkins : Philadelphia, 2001, 2381-2397.
- ROSSITER P.B. A lack of readily demonstrable virus antigens in the tissues of rabbits and cattle infected with malignant catarrhal fever virus. *Br. Vet. J.*, 1980, **136**, 478-483.
- ROSSITER P.B. Immunofluorescence and immunoperoxidase techniques for detecting antibodies to malignant catarrhal fever in infected cattle. *Trop. Anim. Health. Prod.*, 1981, **13**, 189-192.
- ROSSITER P.B. Attempts to protect rabbits against challenge with virulent, cell-associated, malignant catarrhal fever virus. *Vet. Microbiol.*, 1982a, **7**, 419-425.
- ROSSITER P.B. Immunoglobulin response of rabbits infected with malignant catarrhal fever virus. *Res. Vet. Sci.*, 1982b, **33**, 120-122.
- ROSSITER P.B., MUSHI E.Z., PLOWRIGHT W. The development of antibodies in rabbits and cattle infected experimentally with an african strain of malignant catarrhal fever virus. *Vet. Microbiol.*, 1977, **2**, 57-66.
- ROSSITER P.B., JESSETT D.M., MUSHI E.Z., KARSTAD L. Antibodies to malignant catarrhal fever virus antigens in the sera of normal and naturally infected cattle in Kenya. *Res. Vet. Sci.*, 1980, **29**, 235-239.
- ROSSITER P.B., JESSETT D.M., MUSHI E.Z., KARSTAD L. Antibodies in carrier wildebeest to the lymphoproliferative herpesvirus of malignant catarrhal fever. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1983, **6**, 39-43.
- ROSSITER P.B., GUMM I.D., MIRANGI P.K. Immunological relationships between malignant catarrhal fever virus (alcelaphine herpesvirus 1) and bovine cytomegalovirus (bovine herpesvirus 3). *Vet. Microbiol.*, 1988, **16**, 211-218.
- ROSSITER P.B., GUMM I.D., STAGG D.A., CONRAD P.A., MUKOLWE S., DAVIES F.G., WHITE H. Isolation of bovine herpesvirus-3 from African buffaloes (*Syncerus caffer*). *Res. Vet. Sci.*, 1989, **46**, 337-343.
- RWEYEMAMU M.M., KARSTAD L., MUSHI E.Z., OTEMA J.C., JESSETT D.M., ROWE L., DREVEMO S., GROOTENHUIS J.G. Malignant catarrhal fever virus in nasal secretions of wildebeest: a probable mechanism for virus transmission. *J. Wildl. Dis.*, 1974, **10**, 478-487.
- SCHELCHER F., FOUCRAS G., MEYER G., ANDREOLETTI O., VALARCHER J.-F. Le coryza gangreneux chez les bovins. *Point. Vet.*, 2001, **32**, 30-35.
- SEAL B.S., HEUSCHELE W.P., KLIEFORTH R.B. Prevalence of antibodies to alcelaphine herpesvirus-1 and nucleic acid hybridization analysis of viruses isolated from captive exotic ruminants. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 1447-1453.
- SELMAN I.E., WISEMAN A., MURRAY M., WRIGHT N.G. A clinico-pathological study of bovine malignant catarrhal fever in Great Britain. *Vet. Rec.*, 1974, **94**, 483-490.
- SELMAN I.E. The epidemiology of malignant catarrhal fever. *Vet. annual.*, 1987, **27**, 98-102.
- SMIT M.J., TIMMERMAN H., VERZIJJ D., LEURS R. Viral-encoded G-protein coupled receptors: new targets for drug research ? *Pharm. Acta. Helv.*, 2000, **74**, 299-304.
- STACHURSKI F., GOURREAU J.-M. La fièvre catarrhale maligne des bovins (coryza gangreneux). *Point. Vet.*, 1988, **116**, 715-733.
- SWA S., WRIGHT H., THOMSON J., REID H., HAIG D. Constitutive activation of Lck and Fyn tyrosine kinases in large granular lymphocytes infected with the gamma-herpesvirus agents of malignant catarrhal fever. *Immunology*, 2001, **102**, 44-52.
- THAM K.M., NG K., YOUNG L.W. Polymerase chain reaction amplification of wildebeest-associated and cervine-derived malignant catarrhal fever virus DNA. *Arch. Virol.*, 1994, **135**, 355-364.
- THIRY E. Maladies virales des ruminants. Le Point Vétérinaire : Paris, 2000, 244 p.
- WAN S.K., CASTRO A.E., FULTON R.W. Effect of interferons on the replication of alcelaphine herpesvirus-1 of malignant catarrhal fever. *J. Wildl. Dis.*, 1988, **24**, 484-490.
- WHITELEY H.E., YOUNG S., LIGGITT H.D., DEMARTINI J.C. Ocular lesions of bovine malignant catarrhal fever. *Vet. Pathol.*, 1985, **22**, 219-225.
- WILKINSON J.M., GALEA-LAURI J., REID H.W. A cytotoxic rabbit T-cell line infected with a gamma-herpes virus which expresses CD8 and class II antigens. *Immunology*, 1992, **77**, 106-108.