

Infections à *Morbillivirus* chez les ruminants : la peste bovine en voie d'éradication et la peste des petits ruminants en extension vers le Nord

C. Minet¹
O. Kwiatek¹
D. Keita¹
A. Diallo²
G. Libeau¹
E. Albina¹

¹ UMR Cirad/Inra,
Contrôles des maladies,
34398 Montpellier, France
<emmanuel.albina@cirad.fr>

² Animal Production Unit, FAO/IAEA
Agriculture and Biotechnology
Laboratory, Agency's Laboratories,
Wagramerstrasse 5, P.O. Box 100,
A-1400 Vienne, Autriche

Résumé. La peste bovine et la peste des petits ruminants sont des maladies contagieuses affectant les ruminants domestiques et sauvages et entraînant des taux de mortalités souvent élevés. Elles sont provoquées par deux virus différents mais très apparentés antigéniquement et appartenant au genre *Morbillivirus*, famille des *Paramyxoviridae*. Les outils de contrôle effectif de ces deux maladies (vaccins et tests de diagnostic spécifiques) sont disponibles. Ils ont été mis à profit lors du programme mondial d'éradication de la peste bovine, (GREP pour Global Rinderpest Eradication Programme). Grâce à ce programme, il sera certainement possible de déclarer l'éradication de la peste bovine à l'échelle du globe en 2010. Malheureusement une telle campagne mondiale n'existe pas pour la peste des petits ruminants qui est en pleine expansion. Avec l'infection de la Turquie et du Maroc, elle se trouve maintenant aux portes de l'Europe. Pour une lutte plus efficace contre cette maladie, supportable sur le plan économique, la mise au point d'un vaccin marqueur ou DIVA (differentiation of infected and vaccinated animals) et d'un test sérologique discriminant serait un atout supplémentaire. Les outils de génétique inverse permettent désormais d'envisager cette possibilité.

Mots clés : peste bovine, peste des petits ruminants, *Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*

Abstract. Rinderpest (RP) and peste des petits ruminants (PPR) are contagious viral diseases of domestic and wild ruminants producing high mortality. They are caused by viruses belonging to the *Morbillivirus* genus, *Paramyxoviridae* family. Control tools (vaccines and specific diagnostic tests) exist for these two diseases. They have been successfully used during the global rinderpest eradication programme (GREP) and the disease is expected to be eradicated by 2010. In contrast, a similar programme does not exist for PPR, which is still spreading in Africa and Asia. The persistence of PPR in Turkey and its recent introduction in Morocco, make the disease a real threat for Europe. Improvement of control measures against PPR would benefit from the development of a marker vaccine and its companion serological test, thus allowing the differentiation between infected and vaccinated animals (DIVA vaccines and tests). The recent development of reverse genetics for morbilliviruses offers this new possibility.

Key words: rinderpest, peste des petits ruminants, *Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*

Tirés à part : E. Albina

Introduction

La peste bovine (PB) et la peste des petits ruminants (PPR) sont des maladies contagieuses dues à deux virus différents mais très apparentés et appartenant au genre *Morbillivirus*. Avec des taux de mortalité et de morbidité souvent élevés car pouvant atteindre 90 à 100 %, ces deux maladies ont un impact économique important dans les pays où elles sévissent. Elles font partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE).

Dans le passé, les épizooties de peste bovine ont été catastrophiques d'un point de vue économique. Considérée par certains comme pouvant être une des sept plaies d'Égypte, cette maladie animale reste une des plus meurtrières chez le bovin. Disparue d'Europe depuis la première moitié du XX^e siècle, elle est en passe de devenir, grâce à la mobilisation de la communauté internationale, la première maladie éradiquée au niveau mondial, après la variole humaine. Au contraire de la peste bovine, la peste des petits ruminants est en expansion. Elle ne bénéficie pas d'une campagne mondiale de contrôle. Décrite seulement pour la première fois en 1942, en Côte d'Ivoire [1], la PPR a probablement existé bien longtemps avant cette date mais était probablement confondue avec d'autres maladies de symptomatologie similaire telles que la peste bovine, à cause des lésions érosives des muqueuses et de la diarrhée, ou la pasteurellose à cause des signes de bronchopneumonie. À la faveur du développement et de la disponibilité d'outils permettant un diagnostic spécifique, les foyers de PPR sont de plus en plus signalés çà et là. Elle sévit de façon endémique en Afrique sub-saharienne, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Ouest. À présent son aire d'extension est aux frontières de l'Europe. En effet, en octobre 2004, des foyers de PPR ont été observés dans la province d'Edirne, région de la Thrace en Turquie [2, 3]. Plus récemment, en juillet 2008, un premier foyer de PPR a été déclaré au Maroc par l'OIE. En quelques semaines, la maladie s'est étendue sur le territoire marocain pour atteindre les régions frontalières de l'Algérie [4]. La présence avérée de la peste des petits ruminants au Maroc constitue une menace réelle pour les pays d'Europe du sud, avec lesquels les échanges existent depuis longtemps, notamment l'Espagne où le cheptel ovin et caprin est important.

Des virus pléomorphes

Les virus PB (PBV) et PPR (PPRV) sont des virus du genre *Morbillivirus*, famille des *Paramyxoviridae*. Les virus de ce groupe possèdent une spécificité d'hôte assez prononcée. Le virus PB infecte les artiodactyles, principalement les bovins et les buffles, mais également les petits rumi-

nants. Le virus de la peste des petits ruminants affecte les petits ruminants domestiques (ovins, caprins) et de la faune sauvage. Le virus de la rougeole (MV pour Measles Virus) affecte l'homme, celui de la maladie de Carré (CDV pour Canine Distemper Virus) les canidés. D'autres *Morbillivirus* atteignent plus particulièrement les cétacés (CMV pour Cetacean *Morbillivirus*) ou les phoques (PDV pour Phocine Distemper Virus).

Les *Morbillivirus* sont des virus enveloppés, pléomorphes dont la taille varie de 150 à 700 nm. Leur génome a une taille d'environ 16 kilobases (kb) et respecte la « règle de six », qui s'applique à tous les virus de la sous-famille des *Paramyxovirinae*. Cette règle est la conséquence de l'association de chaque sous-unité de la nucléoprotéine N à exactement six nucléotides. Quand le génome est un multiple de six, l'efficacité de réplication est meilleure. En effet, la réplication de ces virus peut entraîner des erreurs : la « règle de six » laisse l'avantage aux génomes corrects [5]. Ce génome est constitué d'un ARN monocaténaire négatif non segmenté codant pour six protéines structurales (*figure 1*). Cet ARN ne peut pas être directement traduit en protéines. Il doit d'abord être transcrit en ARN messagers (ARNm) par la polymérase virale. Ces ARNm sont ensuite traduits en protéines par la machinerie enzymatique de la cellule infectée. Le virion est composé de 6 protéines : la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine de matrice (M), la protéine de fusion (F), l'hémagglutinine (H) et l'ARN polymérase ARN dépendante (L). Le génome du virus PPR comprend 15 948 bases. Il est associé à trois protéines virales pour former la ribonucléoprotéine (RNP) : N, P et L, protéines composées respectivement de 525, 509 et 2 183 acides aminés (aa). La ribonucléoprotéine (RNP) constitue la structure minimale essentielle pour la transcription et la réplication du génome viral dans le cytoplasme cellulaire. La nucléoprotéine N est la protéine majoritaire de la RNP. Elle forme un manchon protecteur autour de l'ARN génomique et est responsable de la structure hélicoïdale de la nucléocapside. La région centrale est engagée dans le processus d'auto-assemblage et d'encapsidation de l'ARN génomique. La phosphoprotéine P interagit avec la protéine N et favorise l'encapsidation des ARN viraux néosynthétisés. Elle interagit aussi avec L pour former le complexe de polymérisation de l'ARN dépendant de l'ARN, responsable de la synthèse des ARNm et de la réplication de l'ARN viral génomique. La polymérase L possède toutes les activités enzymatiques nécessaires à la polymérisation de l'ARN, initiation, élongation, terminaison, coiffage, méthylation et polyadénylation [6]. Lors de sa libération, le virus emprunte son enveloppe à celle de la cellule hôte dans laquelle s'insèrent trois autres protéines virales : M, F et H. La protéine M, la plus petite des protéines virales (335 aa) recouvre la face intérieure de l'enveloppe virale et sert de lien entre la nucléocapside [7] et les deux glycoprotéines de

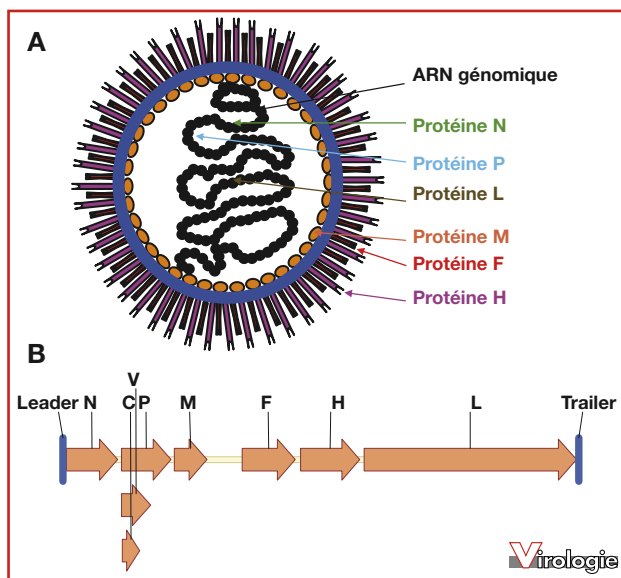


Figure 1. Structure des *Morbillivirus* (d'après D. Keita [43]).
 1A. Schéma de la structure de *Morbillivirus* (d'après D. Keita [43]).
 1B. Représentation du génome de la peste des petits ruminants.

surface, F et H. La protéine d'hémagglutinine, longue de 609 aa, est une protéine glycosylée qui permet la fixation du virus au récepteur de la cellule hôte. La seconde protéine glycosylée est la protéine de fusion F, composée de 546 aa. Elle est responsable de la fusion entre les membranes du virus et de la cellule hôte. Cette activité n'est acquise qu'à la suite d'un processus de maturation qui aboutit au clivage de F en deux sous-unités F1 et F2. Ce clivage, effectué par une protéase cellulaire, permet de libérer à l'extrémité de F1 un peptide très hydrophobe dit peptide de fusion.

Le génome viral encode également deux protéines non structurales C et V qui ne sont retrouvées que dans les cellules infectées. Leur synthèse est dirigée par le gène de la protéine P. Au cours de la multiplication virale, le gène correspondant à cette protéine est transcrit en deux ARNm. Le premier est une copie exacte du gène. Il est traduit en P (507 aa) à partir du premier codon d'initiation AUG rencontré par les ribosomes de la cellule infectée. Cependant il existe un deuxième codon AUG en aval du premier, en position 23 sur l'ARN, et qui se trouve dans des conditions favorables pour jouer une fonction de codon d'initiation. Il permet la synthèse d'une deuxième protéine C (177 aa) plus petite que P. Le second ARNm du gène P n'est pas une copie exacte du gène car il comporte une base G supplémentaire insérée dans l'ARN au cours de sa synthèse par un mécanisme de bégaiement de la polymérase connu sous le terme « editing ». L'addition de cette base supplémentaire est faite à un point précis de l'ARNm, en position 693. La conséquence de cette insertion est le changement du cadre de lecture de l'ARNm à partir de cette

position, générant un nouveau codon stop à la position 894 : ce processus entraîne la synthèse d'une protéine plus courte, la protéine V (298 aa). La protéine C a un rôle dans la transcription et la V, dans la réplication du génome viral. Ces deux protéines interfèrent également avec l'immunité innée en bloquant la réponse interféron [8, 9]. La transcription et la réplication du virus sont contrôlées par deux régions non codantes situées aux extrémités 3' et 5' du génome, le *leader* et le *trailer*. Le *leader* (positions 1-54) et la partie 3' non codante de la N (positions 55-107) constituent le promoteur génomique (107 bases), utilisé par la polymérase virale pour la synthèse des ARNm. La partie 5' non codante de la polymérase L (positions 15840-15908) et le *trailer* (15909-15948) constituent le promoteur antigénomique (109 bases), utilisé par la polymérase pour la synthèse de l'ARN (+), intermédiaire de réplication du génome viral. Le *leader* et le *trailer* ont des séquences inversées complémentaires sur leurs 16 premières bases qui constituent probablement le signal de reconnaissance de la polymérase virale.

Interactions virus et cellules

L'infection de la cellule cible commence par l'interaction des spicules de la glycoprotéine H avec son ligand cellulaire [10]. Deux protéines cellulaires ont été identifiées comme récepteur permettant la fixation du virus de la rougeole (MV). Comme pour le virus de la rougeole ou de la peste bovine, le ligand naturel du virus PPR est probablement le CD150 (surface leukocyte adhesion molecule) ou SLAM (Signalling Lymphocyte Activation Molecule). Ce premier récepteur cellulaire utilisé par les morbillivirus est exprimé à la surface des lymphocytes activés, des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques matures [11, 12]. Le second récepteur est le récepteur CD46, initialement décrit comme un composant du système de régulation de l'activité du complément [13]. Ce récepteur est utilisé par les souches vaccinales du virus de la rougeole, adaptées à la culture cellulaire [14, 15].

Une fois le virus lié à la cellule par le pont H-CD150, la protéine virale de fusion F intervient pour permettre la fusion des deux membranes virale et cellulaire. À la suite de ce processus de fusion, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte. Grâce au complexe RNP, la transcription du génome viral est initiée. La polymérase ARN dépendante de l'ARN s'accroche au promoteur génomique de l'extrémité 3' du génome viral et entame la synthèse d'ARN. À chaque séquence intergénique constituée de trois nucléotides, signal de pause pour la polymérase lors de la transcription, l'ARN synthétisé est décroché avant que l'enzyme n'entame la copie du gène suivant.

Ce mode de transcription aboutit à la synthèse d'ARNm monocistroniques traduits en protéines par la cellule hôte. De temps en temps, des molécules de polymérase ne « respectent » pas une ou deux pauses intergéniques, ce qui aboutit à la synthèse d'ARNm bi ou tri-cistroniques, produits aberrants de la transcription. Les séquences intergéniques sont très conservées chez les *Morbillivirus* : CUU, CUA, CAA ou CUA. Pour le PPRV, cette séquence est CUU. Elles sont dites séquences d'atténuation de la synthèse d'ARN. Elles ne sont reconnues comme signal de pause ou d'atténuation que lors de l'étape de transcription et ne sont pas copiées. Une des conséquences du phénomène d'atténuation, en plus de la synthèse d'ARNm mono, bi et tricistroniques est l'existence d'un gradient dans la quantité de ces produits car il n'y a qu'un seul point d'entrée de la polymérase, le promoteur génomique pour la transcription. En raison de cette organisation génomique, plus un gène est éloigné du promoteur, moins il est transcrit. Autrement dit c'est l'ARNm N qui est le plus produit et l'ARNm L qui l'est le moins. L'agencement des gènes dans le génome viral correspond à la proportion relative de chaque protéine nécessaire à la production du virus, N étant la protéine la plus abondante dans le virion et L la moins représentée.

Au cours du cycle viral, la transcription fait progressivement place à la réplication qui consiste en la synthèse complète de génomes viraux. Les signaux trinuécléotides atténuateurs ne sont plus reconnus par la polymérase, qui ne relâche l'ARN synthétisé qu'à la fin de la copie complète du génome, aboutissant ainsi au brin d'ARN+ complémentaire entier. Cet antigénome est ensuite répliqué pour produire un génome de polarité négative. La transition entre la transcription et la réplication dépend de l'accumulation des protéines N et P. Ces protéines néoformées par la traduction des nouveaux ARNm vont se lier à l'ARN en cours de synthèse par la polymérase. Cette association entraîne probablement un changement allostérique de la polymérase qui ne reconnaîtrait plus les signaux de pause. C'est ainsi que sont formées de nouvelles RNP virales. Celles-ci, grâce à l'affinité des protéines N et M, vont migrer vers la membrane cellulaire où sont insérées les glycoprotéines virales d'enveloppe, c'est-à-dire M, F et H. L'interaction entre les glycoprotéines d'enveloppe et les RNP permet la formation de bourgeons qui croissent pour finalement se détacher de la cellule cible et donner naissance à un virion complet dans le milieu extérieur. La multiplication du virus entraîne la mort et la lyse de la cellule.

Éléments de pathogénie

Le plus souvent, les infections à *Morbillivirus* entraînent des maladies aiguës avec des taux de mortalité élevés. En

cas de guérison, une immunité de longue durée s'installe. Les virus PB [16] et PPR [10] sont des virus épithéliotropes, à l'origine d'infections caractérisées par des lésions des muqueuses qui entraînent diarrhées, jetages et larmolements. Mais ce sont également des virus lymphotropes. Juste après infection, généralement par voie respiratoire, le virus se multiplie d'abord dans les organes lymphoïdes régionaux de l'hôte. Tous les lymphocytes, les macrophages et les cellules réticulaires peuvent être des cibles cellulaires de la multiplication virale. Les virions néoformés dans le système lymphoïde local sont ensuite disséminés par voie sanguine dans le reste de l'organisme avec un tropisme particulier pour le système immunitaire et les muqueuses. La multiplication du virus dans les cellules du système immunitaire, induisant leur destruction massive, entraîne une sévère immunodépression souvent à l'origine d'infections secondaires opportunistes. Les souches virales les plus pathogènes correspondraient à celles qui peuvent se multiplier rapidement dans les cellules lymphoïdes, alors que les souches atténuées auraient une capacité d'infection réduite ainsi qu'une perte de leur caractère épithéliotrope [17].

La PPR est surtout une maladie des petits ruminants. Le virus PPR a vraisemblablement une affinité plus importante pour les lymphocytes de ces espèces que pour ceux des bovins, et vice versa avec le virus PB [18]. L'espèce, la race et l'âge de l'animal influent sur l'expression de la maladie. D'autres infections, notamment bactériennes, peuvent intervenir dans la sévérité des signes cliniques.

La peste bovine

La durée d'incubation de la peste bovine est de quatre à sept jours en moyenne. Cette maladie peut apparaître sous plusieurs formes [16]. La forme aiguë peut se décomposer en quatre phases : prodromale, érosive, intestinale et finale. Au cours de la phase prodromale, une forte hyperthermie et un état typhique sont observés. Ces signes sont suivis de l'apparition de jetage muqueux et de larmolements abondants (*figure 2*), ainsi que de la congestion des muqueuses buccales et oculaires. La phase érosive laisse apparaître dans un premier temps un liseré congestif à la base des incisives. Celui-ci évolue jusqu'au développement de vastes zones de muqueuses ulcérées, recouvertes d'un enduit de tissu nécrotique à l'odeur nauséabonde. La phase intestinale apparaît au moment où la température commence à chuter. Elle se caractérise par une diarrhée profuse, parfois hémorragique (*encadré 1*). L'animal, très déshydraté, meurt dans un état d'amaigrissement important six à douze jours après l'apparition des premiers signes cliniques. La maladie peut toutefois évoluer vers la guérison après plusieurs semaines de convalescence.

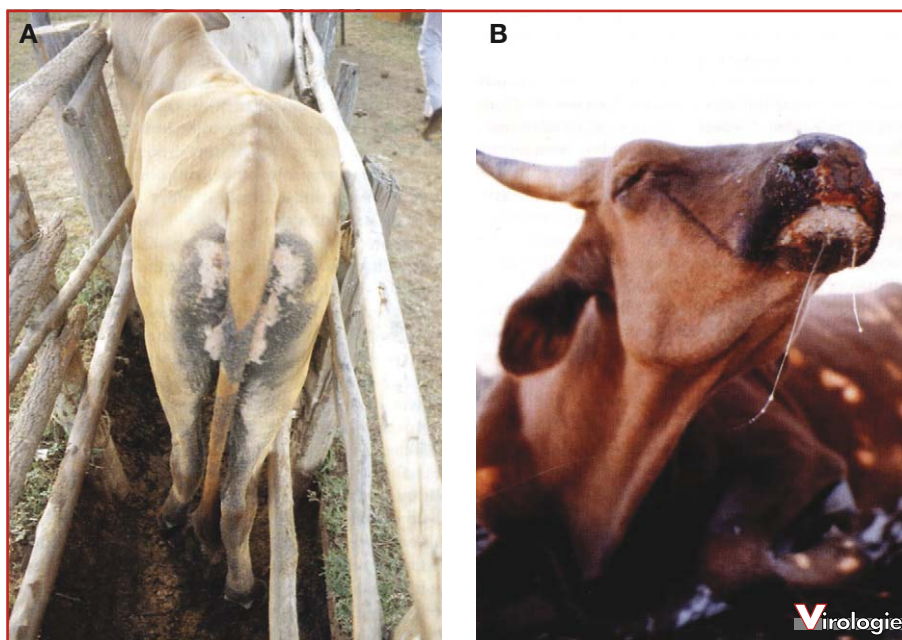


Figure 2. Signes cliniques des animaux atteints de la peste bovine. 2A : diarrhée ; 2B : jetage.

La forme suraiguë est caractérisée par une hyperthermie sans autre symptôme et une mortalité qui survient en trois à quatre jours. Les formes atypiques (nerveuse ou cutanée) peuvent exister mais sont rares. La forme subaiguë et la forme frustre se traduisent par des symptômes (hyperthermie et diarrhée passagère) moins marqués qui évoluent généralement vers la guérison. Cependant, la peste bovine peut réactiver un certain nombre d'infections latentes : d'autres symptômes viennent alors perturber le tableau clinique initial en provoquant notamment un second pic d'hyperthermie vers le sixième jour.

Chez les petits ruminants, l'infection par le virus PB passe souvent inaperçue. L'animal infecté est cependant dangereux sur le plan épidémiologique car il peut être source de diffusion du virus. La peste bovine se confond alors avec la peste des petits ruminants, et seul le diagnostic de laboratoire peut les distinguer.

La peste des petits ruminants

La peste des petits ruminants peut se développer sous quatre formes cliniques en fonction de la sensibilité de l'animal infecté [10]. La forme suraiguë affecte principalement les caprins de plus de quatre mois. L'incubation du virus est de trois jours environ. La maladie se traduit par une forte hyperthermie et une perte d'appétit, la congestion des muqueuses buccales et oculaires (*figure 3*). Un à deux jours après le début de l'hyperthermie, des larmoiements

et un jetage séromuqueux apparaissent. Une diarrhée profuse se déclare quand la température commence à baisser. Cinq à six jours après les premiers symptômes, la mort survient dans 100 % des cas. La forme aiguë a une incubation de cinq à six jours. La température de l'animal augmente et les mêmes signes cliniques que pour la forme suraiguë sont présents mais ils sont moins prononcés. Jetage et larmoiement sont mucopurulents et la respiration est laborieuse. Quatre à cinq jours après le début de la maladie, la température baisse et s'accompagne d'une diarrhée et d'une érosion des muqueuses buccales. La mort survient dans les dix jours suivant le début de l'hyperthermie et le taux de mortalité s'élève à 70-80 %. En cas de guérison, la convalescence est rapide. La forme subaiguë se traduit après environ cinq jours d'incubation par une faible hyperthermie. La gravité de cette forme est fonction du degré de complication microbienne souvent fréquente. Les autres signes cliniques sont peu intenses, voire absents. Le jetage est peu abondant et se dessèche autour des nasaux pour former des croûtes qui peuvent alors être confondues avec l'ecthyma contagieux (*tableau 1*). La forme inapparente est assez fréquente, notamment dans les zones sahéliennes et ne peut être révélée que lors d'enquêtes sérologiques.

L'importance d'un dépistage spécifique

La peste bovine, sous sa forme classique ou aiguë, peut être aisément confondue avec la diarrhée à virus des bovins

Encadré 1

Lésions macroscopiques et microscopiques de la peste bovine et de la PPR.

Lésions macroscopiques

Peste bovine

Le cadavre est émacié et souillé par la diarrhée.

Les lésions buccales sont étendues et recouvertes d'un enduit pultacé cachant souvent une ulcération.

La muqueuse intestinale est recouverte d'un enduit visqueux muco sanguin. Celle du gros intestin présente des zones d'hémorragie et d'ulcération.

Les plaques de Peyer sont le siège d'une importante altération.

D'autres organes peuvent être atteints : des lésions peuvent être présentes dans la caillette mais sont rares dans les premiers estomacs.

La muqueuse vésicale est congestionnée avec des pétéchies.

Le rein est congestionné et la muqueuse de la vessie desquamée.

Peste des Petits Ruminants

L'animal mort de la PPR est amaigri et souillé par la diarrhée.

Les lésions buccales sont les plus évidentes.

Les lésions sont congestives voire hémorragiques au niveau de l'intestin, et linéaires au niveau du pharynx et de l'œsophage.

La trachée est congestionnée et présente un exsudat spumeux.

La rate, elle aussi congestionnée, est ferme.

Les plaques de Peyer sont le siège de foyers de nécrose.

L'atteinte pulmonaire est fonction de la complication bactérienne.

Les nœuds lymphatiques sont œdémateux et friables.

Lésions microscopiques

Peste bovine

Au niveau de l'épithélium des muqueuses, les lésions commencent par une dégénérescence des cellules avec des inclusions intracytoplasmiques.

La fusion des cellules donne naissance à des syncytia.

Les foyers sont ensuite envahis par les polynucléaires.

Une nécrose des cellules épithéliales apparaît et progresse vers les muqueuses jusqu'à former un enduit pultacé. En s'éliminant, celui-ci laisse place à une érosion à bords francs.

Dans les tissus lymphoïdes, les neutrophiles infiltrent la zone corticale de façon précoce. L'infiltration des plaques de Peyer entraîne la nécrose du centre germinatif et peut aboutir à la formation d'abcès évoluant en ulcération.

Peste des Petits Ruminants

Les cellules épithéliales sont vacuolisées et infiltrées par des polynucléaires.

Au niveau des muqueuses de l'intestin, l'épithélium est épais avec une infiltration par des neutrophiles et une dégénérescence glandulaire.

Le parenchyme pulmonaire est infiltré par des neutrophiles et des macrophages.

Des syncytia sont retrouvés dans les différents organes.

Des dépôts de fibrine ainsi que des bactéries sont présents dans les foyers de bronchopneumonie.

(BVD) [16]. Toutefois, l'impact de la peste bovine à l'échelle d'un troupeau dépasse celui de la BVD. La peste des petits ruminants, quant à elle, peut être confondue avec plusieurs maladies des petits ruminants, telles que l'ecthyma contagieux, la pleuropneumonie contagieuse

caprine, la pasteurellose ou la peste bovine (*tableau 1*) [10]. Un diagnostic de laboratoire est donc nécessaire pour distinguer ces maladies. En cas de suspicion de l'une ou l'autre des pestes, des prélèvements peuvent être réalisés sur les animaux vivants (prélèvements de sang en



Figure 3. Signes cliniques des animaux atteints de la Peste des Petits Ruminants. 3A : jetage purulent ; 3B : lésions buccales.

Tableau 1. Diagnostic différentiel de la Peste des Petits Ruminants. La Peste des Petits Ruminants peut être confondue avec plusieurs maladies des ruminants, telles que l'ecthyma contagieux, la pleuropneumonie contagieuse caprine, la pasteurellose ou la peste bovine. Seul un diagnostic de laboratoire permet de faire la distinction entre la PPR et la PB. Le tableau montre les symptômes de la PPR en comparaison avec ceux des autres maladies. + : présence des symptômes ; - : absence de symptômes

symptômes	Peste des Petits Ruminants (PPR)	Peste bovine	Ecthyma contagieux	Pleuropneumonie contagieuse caprine (PPCC)	Pasteurellose
Hyperthermie	+	+	+	+	+
Lésions érosives	+	+	-	-	-
Diarrhée	+	+	+	-	+
Jetage	+	+	+	+	+
Larmolement	+	+	+	+	+

tube ou sur papier buvard [19], écouvillonnages oculaires et nasaux) ou sur les cadavres d'animaux (échantillons d'intestin, de poumon, de nœuds lymphatiques). Sauf pour les papiers buvards, il est important que la chaîne du froid soit respectée lors de l'expédition des échantillons du fait de la sensibilité des *Morbillivirus* à la chaleur. L'identification du virus dans les prélèvements est réalisée par des méthodes classiques de laboratoire [20]. L'immunodiffusion en gélose est une technique facile à mettre en œuvre mais elle ne donne des résultats qu'au bout de 24-48 heures. Elle est peu sensible et peut provoquer des confusions entre la peste bovine et celle des petits ruminants. Les techniques d'immunofluorescence sont spécifiques si des anticorps monoclonaux sont utilisés. Dans le cas de la PPR, le test d'hémagglutination [21], peu utilisé actuellement, est une méthode rapide de détection des anticorps. Il permet de différencier la peste bovine de la peste des petits ruminants, car contrairement au PPRV, le virus PB ne possède pas la propriété d'agglutination des globules rouges. Le test ELISA d'immucapture [22], fondé sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, est une méthode rapide et sensible pour un diagnostic différentiel entre les deux pestes des ruminants. La PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique rapide, sensible et spécifique. Elle est fondée sur l'amplification de l'ADN complémentaire (ADNc)

obtenu par transcription inverse de l'ARN viral extrait des échantillons. L'amplification est réalisée avec des amorces propres à chaque virus ce qui donne un résultat spécifique [23]. L'isolement viral reste indispensable pour la caractérisation moléculaire fine du virus et pour alimenter les collections de souches de référence. L'isolement viral nécessite des échantillons de bonne qualité et bien conservés. Il se fait sur des cellules primaires (cellules embryonnaires de rein de veau pour la peste bovine, cellules de rein ou de poumon de mouton pour la PPR) ou sur des cellules Vero (cellules de rein de singe vert). Des cellules Vero exprimant le récepteur CD150 humain [24] semblent avoir une meilleure sensibilité que des cellules Vero classiques pour l'isolement du virus PPR. Le virus isolé est mis en évidence par immunofluorescence avec des anticorps monoclonaux spécifiques. Le diagnostic sérologique est recommandé par l'OIE dans le cadre d'échanges commerciaux d'animaux. Deux types de tests peuvent être utilisés. Le test de séro-neutralisation est long et fastidieux (deux semaines pour obtenir un résultat) et nécessite l'utilisation de sérums et de cultures cellulaires stériles [25]. Des tests ELISA de compétition plus rapides (résultats obtenus en quelques heures) ont été développés [26]. Ils sont fondés sur l'utilisation d'anticorps anti-N ou anti-H et permettent de traiter un grand nombre d'échantillons à la fois. Toutefois, aucun

de ces tests ne permet d'effectuer une distinction systématique entre anticorps anti-PB et anti-PPR. Cependant, les tests ELISA-H ont une meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité que les tests ELISA-N. Par exemple, le test ELISA-NPPR peut détecter jusqu'à 30 % des sérums contenant des anticorps PB.

Grâce au succès consécutif à la mise en œuvre d'un programme mondial d'éradication (GREP pour Global Rinderpest Eradication Programme), la peste bovine a pratiquement disparu. Ce programme global consiste en un ensemble de mesures de contrôle et de vaccination. La déclaration officielle de son éradication en 2010 est en bonne voie, ce qui ferait de la PB la deuxième maladie infectieuse éliminée du globe, après la variole humaine (figure 4). L'utilisation du vaccin PB est désormais interdite.

La peste des petits ruminants sévit actuellement de façon enzootique en Afrique sub-saharienne, aux Moyen et Proche-Orient et en Asie [27] (figure 5). Depuis 2004, cette maladie est aux portes de l'Europe puisqu'elle est présente dans la région de la Thrace en Turquie [28]. Plus récemment, une épizootie de peste des petits ruminants s'est déclarée à l'été 2008, au Maroc. Elle constitue désormais une menace pour les autres pays du Maghreb et pour les pays du sud de l'Europe. La comparaison des séquences partielles de différents isolats provenant de différentes origines géographiques a permis d'identifier quatre lignées

génétiques [27, 29] (figure 5). La lignée IV, traditionnellement cantonnée au Moyen-Orient et en Asie, vient d'être introduite au Maroc.

Contrôle

La circulation d'animaux en provenance de zones infectées vers les pays indemnes doit être proscrite. En cas de foyers circonscrits en zone indemne, la solution la plus rapide et efficace reste l'abattage et la destruction des cadavres. Ces mesures permettent de recouvrer le statut indemne en quelques mois. Toutefois, cela suppose un système de surveillance clinique passive efficace permettant de détecter les premiers foyers de peste bovine ou de peste des petits ruminants en un temps relativement court. Ce système doit être complété par une capacité opérationnelle de diagnostic de laboratoire pour confirmer les suspicions cliniques et détecter toute infection subclinique. Lorsque l'infection a eu le temps de largement diffuser, seule une stratégie de vaccination massive peut être envisagée.

Le vaccin utilisé pour lutter contre la peste bovine est un vaccin à virus atténué par passages successifs en culture cellulaire [30]. Il confère une bonne immunité, pratiquement à vie. Cette efficacité a été un des éléments du succès de la campagne mondiale d'éradication de la peste bovine. Le même vaccin a longtemps été utilisé contre la peste des

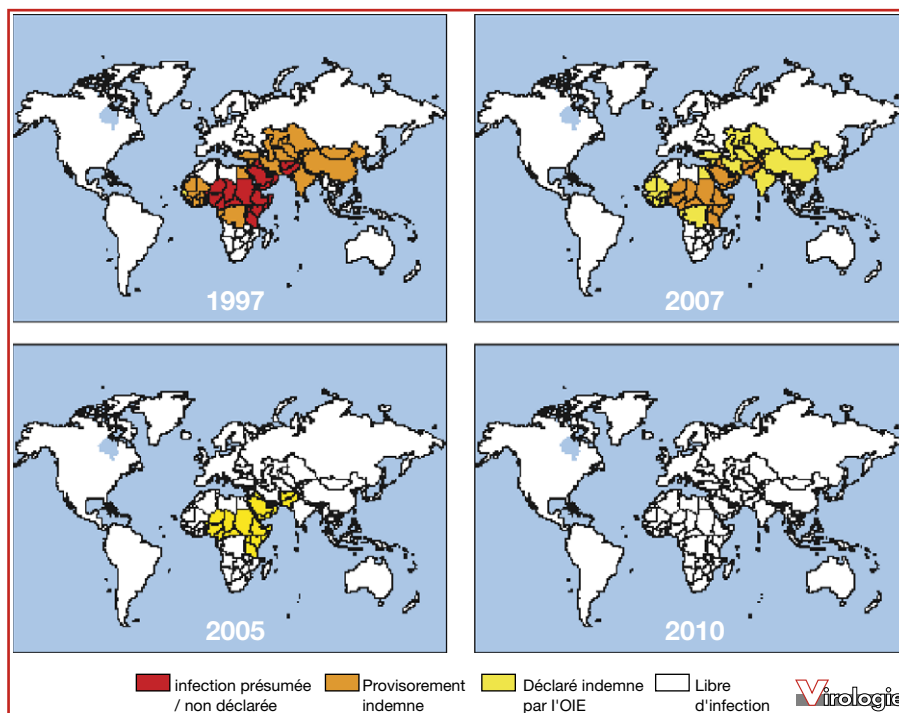


Figure 4. Évolution de la répartition géographique de la peste bovine et objectif d'éradication en 2010 (d'après FAO).

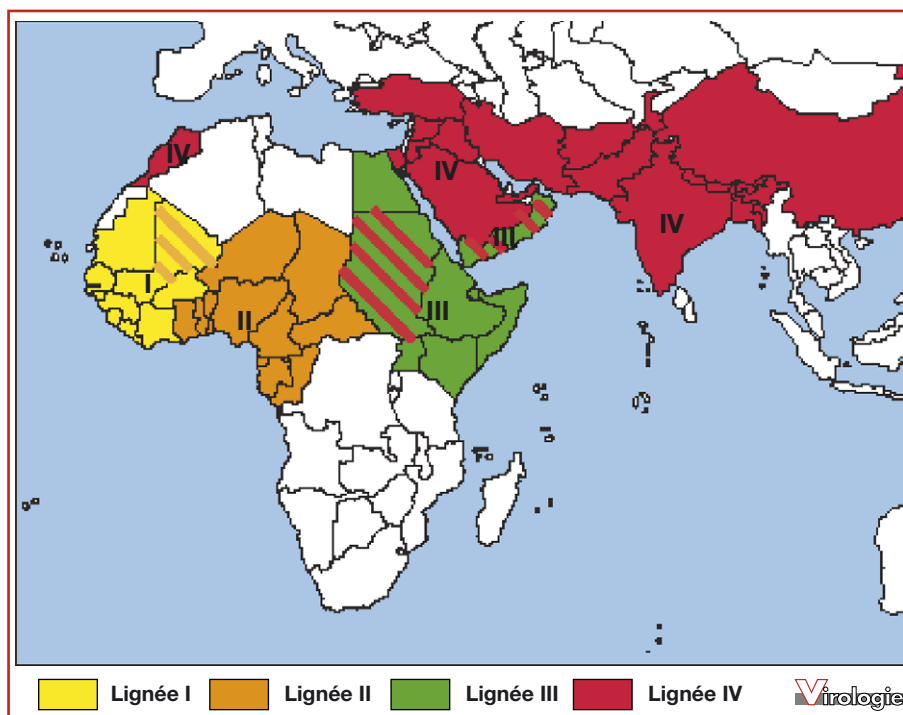


Figure 5. Carte de répartition géographique de la peste des petits ruminants en 2008.

petits ruminants en raison des communautés antigéniques entre les deux virus (immunisation hétérologue). Cette utilisation est maintenant proscrite en raison du risque d'interférence avec le dépistage sérologique pour la surveillance de la peste bovine : en effet aucun outil sérologique ne permet de différencier les animaux vaccinés de ceux infectés par un virus sauvage [16]. Pour la protection des petits ruminants contre la PPR, il existe depuis une vingtaine d'années, un vaccin atténué homologue. Il confère une très bonne immunité après une seule injection, sur toute la durée de vie économique habituelle des petits ruminants (environ trois ans) [31]. Comme tous les *Morbillivirus*, le vaccin PPR à virus atténué est sensible à la chaleur. Pour qu'il ne perde pas son activité, il est nécessaire de le conserver au froid pendant les campagnes de vaccination, condition qui n'est pas toujours réalisable dans certains pays du Sud. Des essais de stabilisation thermique de ce vaccin ont été effectués et permettent d'étendre la durée de conservation du vaccin à des températures inférieures ou égales à 25 °C [32]. Alternativement, des vaccins thermorésistants recombinants ont été développés. En plus de remédier au problème de sensibilité à la chaleur, ces vaccins recombinants peuvent être multivalents ce qui permet de vacciner contre plusieurs maladies à la fois. Un recombinant peste bovine-capripoxvirus a ainsi permis de contrôler la peste bovine et la dermatose nodulaire contagieuse [33, 34]. Un recombinant équivalent peste des petits ruminants-

capripox a protégé les animaux vis-à-vis de la peste des petits ruminants et de la variole caprine [35, 36].

Un autre enjeu pour le contrôle des *Morbillivirus* des petits ruminants consiste à développer des vaccins DIVA (pour « differentiation of infected and vaccinated animals ») permettant de distinguer sérologiquement un animal vacciné d'un animal infecté. Les vaccins recombinants n'exprimant qu'un antigène du virus, les autres antigènes servant au diagnostic sérologique, répondent à cet objectif. Une approche alternative repose sur le marquage du vaccin à virus atténué actuellement utilisé à l'échelle mondiale. Depuis le début des années 1990, les progrès réalisés en génétique inverse [37, 38] pour la manipulation des virus à ARN négatif ont ouvert des perspectives [36]. En effet, le développement d'un vaccin marqué contre la peste des petits ruminants, fondé sur le génome de la peste bovine, a été obtenu [39]. Dans cette chimère, les gènes de l'enveloppe virale de la peste bovine (M, F et H) ont été substitués par ceux de la peste des petits ruminants. Ce nouveau virus s'avère être un vaccin efficace contre la peste des petits ruminants. Il pourrait donc être utilisé dans les pays où la PPR est endémique, sans perturber le programme de séro-surveillance de la peste bovine réalisé à partir d'antigène H-PB. Par ailleurs, les tests de diagnostic actuels pour la peste des petits ruminants sont fondés soit sur la protéine N-PPR [40] soit sur la protéine H-PPR [41]. Les animaux vaccinés avec le virus chimère seront séronégatifs avec le test H-PB

et le test N-PPR, mais séropositifs avec le test N-PB et le test H-PPR. Les animaux infectés PPR seront positifs avec les tests N-PPR et H-PPR et éventuellement avec le test N-PB, s'ils ont été vaccinés juste avant ou pendant l'infection PPR. De façon similaire, une autre chimère a été obtenue cette fois-ci en remplaçant la nucléoprotéine N de la peste bovine par celle de PPRV [42]. Les animaux vaccinés avec cette chimère sont efficacement protégés contre la peste bovine. Ce nouveau vaccin marqué, en association avec le test ELISA N-PPR pourrait être utile pour une vaccination d'urgence des bovins en cas de réapparition de la peste bovine. Quelle que soit la maladie, les vaccins DIVA ont un intérêt sanitaire et économique évident. Ils permettent en effet de réduire la durée des plans d'éradication de l'infection. Ainsi, pour contrôler l'infection avec un vaccin non marqué, il faut entreprendre plusieurs années consécutives de vaccination de l'ensemble du cheptel, arrêter la vaccination et enfin vérifier sur des jeunes animaux non vaccinés, l'absence d'anticorps signifiant l'absence de circulation du virus sauvage. Avec un vaccin DIVA, les opérations de dépistage du virus sauvage peuvent être concomitantes des opérations de vaccination, ce qui permet de gagner plusieurs mois voire années pour atteindre l'objectif d'éradication.

Conclusion

Une bonne connaissance des deux infections à *Morbillivirus* des ruminants et les progrès de la biotechnologie ont permis de développer des outils de diagnostic rapides et des vaccins efficaces. Ces outils associés à une mobilisation internationale sans précédent, sont à la base du succès du programme mondial d'éradication de la peste bovine qui sera en 2010, la seconde maladie éradiquée du globe terrestre, après la variole humaine. Le contrôle de la peste des petits ruminants est plus délicat, car elle touche des espèces de moindre valeur ajoutée (les petits ruminants). C'est pour ces espèces qu'un vaccin marqué aurait un intérêt car il rendrait économiquement plus supportable, un programme de contrôle dans les régions où la peste des petits ruminants est enzootique. L'augmentation croissante des échanges internationaux est à l'origine de l'extension récente de la peste des petits ruminants. Aussi faut-il rester vigilant et maintenir un niveau de surveillance performant afin de pouvoir lutter efficacement contre cette maladie présentant un risque d'émergence au nord, dans un futur plus ou moins proche.

Remerciements. Les auteurs remercient Denise Bastron (Cirad-Bios, UMR15, Montpellier, France) pour son aide à la réalisation des cartes géographiques de répartition des maladies.

Références

- Gargadennec L, Lalanne A. La peste des petits ruminants. *Bull Serv Zoo Epiz AOF* 1942 ; 5 : 16-21.
- Anderson J, Sammin D. Peste des petits ruminants. *EMPRES bulletin des maladies animales transfrontières* 2005 ; 27 : 12-15.
- Kul O, Kabakci N, Atmaca HT, *et al.* Natural peste des petits ruminants virus infection: novel pathologic findings resembling other morbillivirus infections. *Vet Pathol* 2007 ; 44 : 479-86.
- Sanz-Alvarez J, Diallo A, de La Rocque S, *et al.* Peste des petits ruminants (PPR) au Maroc. *EMPRES watch* 2008 : 1-7.
- Conzelmann KK. "Reverse genetics of mononegavirales". In : Kawaoka Y (ed.). *Biology of negative strand RNA viruses: the power of reverse genetics*. Springer, 2004, p. 1-41.
- Schnell MJ, Conzelmann KK. Polymerase activity of in vitro mutated rabies virus L protein. *Virology* 1995 ; 214 : 522-30.
- Haffar A, Libeau G, Moussa A, *et al.* The matrix protein gene sequence analysis reveals close relationship between peste des petits ruminants virus (PPRV) and dolphin morbillivirus. *Virus Res* 1999 ; 64 : 69-75.
- Boxer EL, Nanda SK, Baron MD. The rinderpest virus non-structural C protein blocks the induction of type 1 interferon. *Virology* 2009 ; 385 : 134-42.
- Barrett T, Banyard AC, Diallo A. *Molecular biology of the morbilliviruses. Rinderpest and Peste des Petits Ruminants. Virus Plagues of Large and Small Ruminants*. Academic Press, Elsevier, 2006, p. 31-65.
- Diallo A. « Peste des petits ruminants ». In : Tec & doc (éd.). *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail : Europe et régions chaudes* ; 2003 ; 1 : 307-21.
- Bodjo S. Étude de la nucléoprotéine des virus de la peste bovine et de la peste des petits ruminants : caractérisation moléculaire des interactions protéiques et des structures antigéniques. Thèse de doctorat, université de Montpellier-II, 2007 : 133.
- Tatsuo H, Yanagi Y. The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiol Immunol* 2002 ; 46 : 135-42.
- Liszewski MK, Post TW, Atkinson JP. Membrane cofactor protein (MCP or CD46): newest member of the regulators of complement activation gene cluster. *Annu Rev Immunol* 1991 ; 9 : 431-55.
- Erlenhofer C, Duprex WP, Rima BK, *et al.* Analysis of receptor (CD46, CD150) usage by measles virus. *J Gen Virol* 2002 ; 83 : 1431-6.
- Manchester M, Naniche D, Stehle T. CD46 as a measles receptor: form follows function. *Virology* 2000 ; 274 : 5-10.
- Lefèvre PC. « Peste bovine ». In : Tec & doc (éd.). *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail : Europe et régions chaudes* 2003 ; 1 : 285-305.
- Wohlsein P, *et al.* Pathomorphological and immunohistological findings in cattle experimentally infected with rinderpest virus isolates of different pathogenicity. *Vet Microbiol* 1995 ; 44 : 141-9.
- Rossiter PB, Wardley RC. The differential growth of virulent and avirulent strains of rinderpest virus in bovine lymphocytes and macrophages. *J Gen Virol* 1985 ; 66 : 969-75.
- Michaud V, Wamwayi HM, Trautwein G, *et al.* Long-term storage at tropical temperature of dried-blood filter papers for detection and genotyping of RNA and DNA viruses by direct PCR. *J Virol Methods* 2007.
- Diallo A, Libeau G, Couacy-Hymann E, *et al.* Recent developments in the diagnosis of rinderpest and peste des petits ruminants. *Vet Microbiol* 1995 ; 44 : 307-17.
- Wosu LO, Ezeibe MC. Haemagglutination-inhibition technique for definitive diagnosis of rinderpest-virus-specific antibody. *Beitr Trop Landwirtschaft Veterinarmed* 1992 ; 30 : 299-304.

22. Libeau G, Diallo A, Colas F, *et al.* Rapid differential diagnosis of rinderpest and peste des petits ruminants using an immunocapture ELISA. *Vet Rec* 1994 ; 134 : 300-4.
23. Forsyth MA, Barrett T. Evaluation of polymerase chain reaction for the detection and characterisation of rinderpest and peste des petits ruminants viruses for epidemiological studies. *Virus Res* 1995 ; 39 : 151-63.
24. Takeda M, Ohno S, Seki F, *et al.* Efficient rescue of measles virus from cloned cDNA using SLAM-expressing Chinese hamster ovary cells. *Virus Res* 2005 ; 108 : 161-5.
25. Rossiter PB, Jessett DM, Taylor WP. Microneutralisation systems for use with different strains of peste des petits ruminants virus and rinderpest virus. *Trop Anim Health Prod* 1985 ; 17 : 75-81.
26. Libeau G, Préhaud C, Lancelot R, *et al.* Development of a competitive ELISA for detecting antibodies to the peste des petits ruminants virus using a recombinant nucleoprotein. *Res Vet Sci* 1995 ; 58 : 50-5.
27. Kwiatek, Minet C, Grillet C, O *et al.* Peste des petits ruminants (PPR) outbreak in Tajikistan. *J Comp Pathol* 2007 ; 136 : 111-9.
28. Tufan M. Animal health authorities and transboundary animal diseases in Turkey. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2006 ; 53 (Suppl 1) : 35-7.
29. Shaila MS, Shamaki D, Forsyth MA, *et al.* Geographic distribution and epidemiology of peste des petits ruminants virus. *Virus Res* 1996 ; 43 : 149-53.
30. Plowright W, Taylor WP. Long-term studies of the immunity in East African Cattle following inoculation with rinderpest culture vaccine. *Res Vet Sci* 1967 ; 8 : 118-28.
31. Diallo A. Control of peste des petits ruminants: classical and new generation vaccines. *Dev Biol (Basel)* 2003 ; 114 : 113-9.
32. Sarkar J, Sreenivasa BP, Singh RP, *et al.* Comparative efficacy of various chemical stabilizers on the thermostability of a live-attenuated peste des petits ruminants (PPR) vaccine. *Vaccine* 2003 ; 21 : 4728-35.
33. Romero CH, Barrett T, Kitching RP, *et al.* Protection of cattle against rinderpest and lumpy skin disease with a recombinant capripox-virus expressing the fusion protein gene of rinderpest virus. *Vet Rec* 1994 ; 135 : 152-4.
34. Yamanouchi K, Barrett T. Progress in the development of a heat-stable recombinant rinderpest vaccine using an attenuated vaccinia virus vector. *Rev Sci Tech* 1994 ; 13 : 721-35.
35. Berhe G, Minet C, Le Goff C, *et al.* Development of a dual recombinant vaccine to protect small ruminants against peste-des-petits-ruminants virus and capripoxvirus infections. *J Virol* 2003 ; 77 : 1571-7.
36. Diallo A, Minet C, Le Goff C, *et al.* The threat of peste des petits ruminants: progress in vaccine development for disease control. *Vaccine* 2007 ; 25 : 5591-7.
37. Conzelmann KK. Genetic manipulation of non-segmented negative-strand RNA viruses. *J Gen Virol* 1996 ; 77 : 381-9.
38. Neumann G, Whitt MA, Kawaoka Y. A decade after the generation of a negative-sense RNA virus from cloned cDNA - what have we learned? *J Gen Virol* 2002 ; 83 : 2635-62.
39. Mahapatra M, Parida S, Baron MD, *et al.* Matrix protein and glycoproteins F and H of Peste-des-petits-ruminants virus function better as a homologous complex. *J Gen Virol* 2006 ; 87 : 2021-9.
40. Libeau G, Diallo A, Calvez D, *et al.* A competitive ELISA using anti-N monoclonal antibodies for specific detection of rinderpest antibodies in cattle and small ruminants. *Vet Microbiol* 1992 ; 31 : 147-60.
41. Anderson J, McKay JA. The detection of antibodies against peste des petits ruminants virus in cattle, sheep and goats and the possible implications to rinderpest control programmes. *Epidemiol Infect* 1994 ; 112 : 225-31.
42. Parida S, Mahapatra M, Kumar S, *et al.* Rescue of a chimeric rinderpest virus with the nucleocapsid protein derived from peste-des-petits-ruminants virus : use as a marker vaccine. *J Gen Virol* 2007 ; 88 : 2019-27.
43. Keita D. Utilisation de l'interférence ARN pour l'inactivation post-transcriptionnelle de gènes viraux et le contrôle de la réplication de deux virus animaux in vitro : *Morbillivirus* (ARN) et Peste Porcine Africaine (ADN). Thèse de doctorat université de Montpellier-II, 2008.