



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimy B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

Intitulé :

Les rétrovirus et cancers (étude bibliographique)

Présenté par:

Akbache Ismahane

Medjir Rebh Houda

Soutenu le 25/06/2023, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	Mme. GUERGOUR Hassina	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	Mme. BELALMI Nor El Houda	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	Mme. MEZITI Asma	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

Nous tiens à remercier tout d'abord notre encadrante de recherches, Docteur BELALMI NOR EL HOUDA , pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Nous voudrions également remercier les membres du jury Mme GUERGOUR et Mme MEZITI pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques,

Nous tiens aussi à remercier monsieur le chef du département de SNV: Dr LAZAZGUA tien inestimable. A tous nos enseignants qui 'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

Merci à vous tous

Dédicace

De la part de : Akbache Ismahan

Je dédie ce mémoire A mes chers parents ma mère et mon père Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements

A l'amour de ma vie mon fiancé : oussama

A ma chère sœur : sarah et mes frères : Adel , cherif , ishak Pour ses soutiens moral et leur conseils précieux tout au long de mes étude .Que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur ;

A mes amies et mes collègues de travail ;

a ma chère binôme : medjir rebh houda Pour sa entente et sa sympathie .

Dédicace

De la part de : Medjir Rebh Houda

Je dédie ce travail, ces années d'études et ce rêve d'enfant accompli à mes grands-parents. « Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis » Victor Hugo.

Je remercie mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi.

Je remercie mes sœurs asma et racha , marwa et mes frères zakaria ; khaled ;
chems ; ali ,

a mes belles sœurs Dounia et amira pour leurs encouragements.

a ma chère binôme : akbache ismahane Pour sa entente et sa sympathie .

Enfin, je remercie mes amis Benchikh fatima , aktouf dounia ; bouguerra ahlem ;
khoudour sabah ; khamedj hanane qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien
inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma
gratitude.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	01
Chapitre I : Généralités sur les <i>Retroviridae</i>	03
I.2. Histoire et définitions des rétrovirus	03
I.3. Classification des rétrovirus	03
I.4. Structure générale des rétrovirus	05
I.5. Organisation du génome des rétrovirus	06
I.6. Cycle de réplication	07
I.6.1. Attachement et entrée de la particule rétrovirale	07
I.6.2. Rétrotranscription de l'ARN viral en ADN double brin	07
I.6.3. Intégration de l'ADN proviral dans l'ADN hôte	07
I.6.4. Transcription des ARN viraux codants et génomiques et la synthèse des protéines de structure du virus	07
I.6.5. Assemblage, bourgeonnement et maturation des particules virales	07
I.7. Rétrovirus endogènes	09
Chapitre II : Mécanismes d'oncogenèse chez les rétrovirus	10
II.1. Introduction	10
II.2. Oncogenèse aigüe	10
II.3. Oncogenèse non aigüe	11
II.3.1. Activation d'oncogène cellulaire par insertion virale	11
II.3.2. Oncogenèse induite par une protéine virale	12
Chapitre III : Rétrovirus oncogènes et maladies	13
III.1. Les virus de la leucose aviaire (ALVs) (Avian leukosis viruses)	13
III.1.1. Historique	13
III.1.2. Définition	13
III.1.3. Etiopathogénie	13
III.1.3.1. Organisation génomique	13

III.1.3.2.Mécanisme de l'oncogenèse induit par ALV	13
III.1.4. Transmission de la maladie	14
III.1.5.Expression clinique	14
III.1.6.Evolution épidémiologique.....	14
III.1.6.1.Espèce et race des animaux affectés.....	14
III.1.7.Prévention et contrôle	14
III.2.Le virus du sarcome de Rous (Rous Sarcoma virus) (RSV)	15
III.2.1. Historique	15
III.2.2. Définition	15
III.2.3. Etiopathogénie.....	15
III.2.3.1. Organisation génomique.....	15
III.2.3.2. Mécanismes oncogènes	15
III.3. Jaagsiekte sheep rétrovirus (JSRV)	15
III.3.1. Historique	15
III.3.2. Définition	16
III.3.3.Etiopathogénie	16
III.3.3.1. Organisation du génome	16
III.3.3.2.Cycle rétroviral	17
III.3.3.4.Tropisme.....	17
III.3.3.5. Mécanisme oncogènes.....	17
III.3.4.Transmission de la maladie	17
III.3.5. Expression clinique.....	18
III.3.6.Lésion	18
III.3.7.Evolution épidémiologique.....	18
III.3.7.1.Répartition géographique	18
III.3.7.2.Espèces et races des animaux affectés.....	19
III.3.7.3.Age et sexe des animaux	19
III.3.8.Diagnostic.....	19
III.3.8.1.Diagnostic clinique	19
III.3.8.2.Diagnostic lésionnel	19
III.3.8.3.Diagnostic de laboratoire	19
III.4.Virus de la tumeur nasale enzootique (ENTV)	20
III.4.1.Historique	20
III.4.2.Définition.....	20
III.4.3.Etiopathogénie.....	20

III.4.3.1.Organisation du génome	20
III.4.3.2.Cycle viral	21
III.4.3. 3.Tropisme	21
III.4.3.4.Mécanisme oncogène	21
III.4.4.Expression clinique	21
III.4.5.Évolution épidémiologique	21
III.4.5.1.Répartition géographique	21
III.4.5.2.Espèces et races des animaux affectés.....	22
III.4.5.3.Age et sexe des animaux	22
III.4.6.Sources de contamination et mode de transmission	22
III.4.7.Diagnostic	22
III.4.7.1.Diagnostic clinique	22
III.4.7.2.Diagnostic lésionnel	22
III.4.7.3.Diagnostic de laboratoire.....	22
III.4.8. Prévention	23
III.5.Virus des tumeurs mammaires de la souris (mouse mammary tumor virus) (MMTV)	23
III.5.1. Historique et définition.....	23
III.5.2.Etiopathogénie.....	23
III.5.2.1.Organisation du génome	23
III.5.2.2.Cycle viral	24
III.5.2.3.Tropisme.....	24
III.5.2.4.Mécanisme oncogène	24
III.5.3.Transmission de la maladie	24
III.5.4.Expression clinique.....	25
III.5.5.Lésions.....	25
III.5.6.Evolution épidémiologique.....	25
III.5.6.1.Espèces et race des animaux affectés	25
III.5.7.Diagnostic	25
III.5.7.1.Diagnostic de laboratoire	25
III.6.Virus de la leucémie féline (FeLV)	25
III.6.1.Historique	25
III.6.2.Définition.....	25
III.6.3.Etiopathogénie	26
III.6.3.1.Organisation de génome	26

III.6.3.2.Cycle virale.....	26
III.6.3.3.Tropisme	27
III.6.3.4.Mécanismes de l'oncogenèse par le FeLV	27
III.6.4.Contamination et transmission	27
III.6.5.Expression clinique	28
III.6.6.Evolution épidémiologique	28
III.6.6.1.Répartition Géographique	28
III.6.6.2.Espèces et races des animaux affectés.....	28
III.6.6.3.Age et sexe des animaux affectés	28
III.6.7.Diagnostic	29
III.6.8.Traitement.....	29
III.6.9.Prévention	29
III.7.Les virus de la leucémie murine (Murine leukaemia viruses) (MuLV)	29
III.7.1.Historique	29
III.7.2.Définition	29
III.7.3.Etiopathogénie.....	29
III.7.3.1.Organisation de génome	30
III.7.3.2.Tropisme	30
III.7.3.3.Mécanisme oncogène	30
III.7.4.Transmission.....	30
III.7.5.Signes cliniques.....	30
III.7.6.Prévention.....	31
III.8.Virus de la leucémie du singe gibbon (Gibbon ape leukemia virus)(GaLV)	31
III.8.1.Historique	31
III.8.2.Définition	31
III.8.3.Etiopathogénie.....	31
III.8.3.1.Organisation de génome	31
III.8.3.2.Mécanisme oncogène	31
III.8.4.Transmission de la maladie	32
III.8.5.Expression clinique.....	32
III.8.6.Lésions	32
III.8.7.Evolution épidémiologique.....	32
III.8.7.1.Espèces des animaux infectés	32
III.8.8.Diagnostic clinique	32
III.9.Virus de la réticuloendothéliose (REV)	33

III.9.1.Historique	33
III.9.2.Définition	33
III.9.3.Etiopathogénie	33
III.9.3.1.Organisation génomique.....	33
III.9.3.2.Tropisme	33
III.9.3.3.Mécanisme oncogène	33
III.9.4.Evolution épidémiologique.....	34
III.9.4.1.Répartition géographique	34
III.9.4.2.Expression clinique.....	34
III.9.5.Transmission de la maladie	34
III.9.6.Diagnostique laboratoire	34
III.10.Bovine Leukemia virus (BLV)	34
III.10.1.Historique	34
III.10.2.Définition	34
III.10.3.Etiopathologie	35
III.10.3.1.Organisation du génome	35
III.10.3.2.Mécanisme oncogène.....	35
III.10.4.Transmission de la maladie	35
III.10.5.Expression clinique.....	36
III.10.6.Evolution épidémiologique	36
III.10.6.1.Répartition géographique	36
III.10.6.2.Espèces et race des animaux affectés	36
III.10.6.3.Age et sexe des animaux	36
III.10.7.Diagnostic	36
III.11. Virus de la leucémie simienne à cellules T (Simian T-Cell Leukemia Virus) (STLV)	37
III.11.1.Historique	37
III.11.2.Définition.....	37
III.11.3.Etiopathogénie	37
III.11.3.1.Organisation de génome	37
III.11.3.2.Mécanisme oncogène	38
III.11.4.Transmission de la maladie	38
III.11.5.Expression clinique	38
III.11.6.Evolution épidémiologique.....	38
III.11.6.1.Espèces des animaux infectés.....	38

III.11.7.Diagnostic	39
III.11.7.1.Diagnostic clinique	39
III.11.7.2.Diagnostique de laboratoire.....	39
III.11.8.Prévention	39
III.12.Virus T-lymphotrope humain de type 1 (Human T-cell Leukemia Virus type 1) (HTLV-1)	39
III.12.1.Historique	39
III.12.2.Définition	40
III.12.3.Etiopathogénie	40
III.12.3.1.Organisation du génome	40
III.12.3.2.Cycle virale	40
III.12.3.3.Tropisme	41
III.12.3.4.Mécanisme d'oncogenèse	41
III.12.4.Transmission.....	41
III.12.5.Evolution épidémiologique	42
III.12.5.1Répartition géographique	42
III.12.5.2.Age et sexe des animaux affectés	43
III.12.6.Diagnostic	43
III.12.7.Prophylaxie	43
III.13.Virus du sarcome dermique du doré (walley dermal sacroma virus) (WDSV) ..	44
III.13.1.Historique	44
III.13.2.Définition.....	44
III.13.3.Etiopathogénie	45
III.13.3.1.Organisation de génome	45
III.13.3.2.Mécanisme oncogène	45
III.13.4.Transmission	45
III.13.5.Signes cliniques... ..	46
III.13.6.Lésion	46
III.13.7.Evolution épidémiologique.....	46
Discussion	47
Conclusion	53
Recommandations	55
Liste des références	
Résumés (français, arabe, anglais)	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AECII: Alveolar Epithelial Type II Cells

Akt : phosphatidylinositol 3-kinase Alpha serine/Threonine-protein Kinase

ALV : Avian leukosis virus

ALV : Avian Leukosis Virus

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm: ARN messenger

ATLL : Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

BLV : Bovine leukemia virus ou virus leucémogène bovin

CA : la capside

CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité

c-onc : oncogène d’origine cellulaire

c-src : proto-oncogène cellulaire

CT : Cytoplasmic Tail

dUMP : DeoxyUridine Monophosphate

dUTP : DeoxyUridine Triphosphate

EIA : immunoenzymatique

Elisa : enzyme linked immunosorbent assay

ENA : enzootic nasal tumour

ENTV-1 : enzootic nasal tumor virus -1

Env : domaine d’enveloppe

FeLV : Feline leukemia virus ou virus leucémogène félin

F-MuLV/Fr-MuLV : Friend –MuLV (virus MuLV découvert par Friend)

Gag : group antigen

GALV : gibbon ape leukaemia virus

GaLV : Le Gibbon ape leukemia virus

GAP : GTPase activating protein

gp70 : glycoprotéine 70

Gp85 : glycoprotéine 85

GTP : Guanosine TriPhosphate

Ha-MuSV : Harvey Murin Sarcoma Virus

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HNF3: Hepatocyte Nucleat Factor 3

HTLV : human T-cell leukaemia virus
HTLV-1 : Human T-cell Leukemia Virus type 1
HYAL2 : protéine de surface membranaire ubiquitaire
JSRV : Jaagsiekte Sheep RetroVirus
Ki-MuSV : Kirsten Murin Sarcoma Virus
KoRV : Retrovirus du koala
L'IBDV : Infectious bursal disease virus
LBE : La leucose bovine enzootique
LTR : long terminal repeat ou séquence terminale longue répétée
MA : la matrice
MMTV : Le mouse mammary tumor virus
Mo-MuLV : Moloney-MuLV
MULV : virus de la leucémie murine
MuLV : Murine leukemia virus ou virus leucémogène murin
NC : les structures nucléoprotéiques (NC).
ND : non défectifs
OPA : ovine pulmonary carcinoma
ORF : Open Reading Frame
PBMC : cellule B mononucléaire périphérique
PBMC : Peripheral blood mononuclear cells
PCR : Polymerase Chain Reaction
PI3K : PhosphoInositide 3-Kinase
pol : polyméras
REV : Les virus de la réticuloendothéliose appartiennent
REV : retrovirus endogene
R-MuLV : Rauscher-MuLV
RSV : Rous Sarcoma Virus
RT : Reverse Transcriptase
RT : reverse transcriptase ou transcriptase inverse
RT-PCR : reverse transcription PCR
STLV : Simian T-Cell Leukemia Virus
STLV : Simian T-cell Lymphotropic Virus
SU : protéine de surface
Tax : Transcriptional Activator of pX region
TCR : T-Cell Receptor

TM : protéine transmembranaire

TSP/HAM : Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy

v-onc : oncogène viral

v-src : oncogene viral

WDSV : Virus du sarcome dermique du doré

WEV : l'hyperplasie épidermique du doré jaune

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 01 : la famille des rétroviridae.....	04
Figure 02 : structure générale des rétrovirus	06
Figure 03 : cycle de réplication rétroviral.....	08
Figure 04 : comparaison des formes ARN et ADN du génome viral	08
Figure 05 : mécanisme d'oncogénèse aigue induite par le rétrovirus RSV	10
Figure 06 : Mécanisme d'oncogénèse non aigüe du virus ALV	11
Figure 07 : mécanisme d'oncogénèse non aigüe par des rétrovirus porteurs d'une protéine virale oncogène.....	12
Figure 8 : organisation du génome des alpharétrovirus.....	13
Figure 9 : organisation génomique du provirus JSRV.....	16
Figure 10 : évacuation de sécrétions pulmonaires par un mouton diagnostiqué pour l'adénocarcinome pulmonaire ovin	18
Figure 11 : structure génomique des betarétrovirus ovins.....	20
Figure 12 : génome du virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV)	24
Figure 13 : représentation de l'ADN proviral de FeLV après intégration au génome de la cellule hôte.....	26
Figure 14 : structure génomique des provirus BLV et des produits viraux.	35
Figure 15 : génome et structure de HTLV-1	40
Figure 16 : les principaux modes de transmission des virus HTLV.	41
Figure 17 : distribution géographique de l'infection par htlv-1 dans le monde	42
Figure 18 : le sarcome dermique du doré	44

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 01 : Historique de la découverte des Rétrovirus.	03
Tableau 02 : Classification des Rétrovirus	05

Introduction

INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, derrière les maladies cardiovasculaires (GBD, 2015). Cependant, les améliorations des taux de survie au cancer dues à l'utilisation de la médecine de précision ou de l'immunothérapie (Lowy et al, 2016 ; Horton et al, 2015).

Le cancer est la croissance et le développement incontrôlés de cellules dans l'organisme. Il existe plus de 100 types de cancers différents, classés en fonction du tissu ou de l'organe du corps humain qui est touché. Le cancer, maladie multifactorielle, implique de multiples modifications du génome dues à des interactions avec l'environnement de l'individu (Madihalli et al, 2022) peut également être appelé malignité, tumeur maligne ou néoplasme (Sanga et al 2018).

En 2008, plus de 16% des nouveaux cas de cancers à travers le monde étaient dus à des infections. La proportion de ces cancers était plus élevée dans les pays en voie de développement (22,9%) que dans les pays développés (7,4%). Les agents infectieux oncogènes causant le plus grand nombre de cancers sont les virus HBV et HCV (*Hepatitis B/C Virus*), HPV (*Human PapillomaVirus*) et la bactérie *Helicobacter pylori*. L'étude des virus oncogènes est à l'origine de la découverte des oncogènes viraux et cellulaires et qui représente une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'apparition et le développement des cancers.

Différentes familles de virus contiennent des virus oncogènes, les principales sont les *Herpesviridae*, les *Hepadnaviridae*, les *Papillomaviridae* et les *Retroviridae* (Margaux, 2015). Les rétrovirus sont des virus enveloppés à génome ARN possédant deux brins d'ARN monocaténaux à polarité positive, dépendant pour leur réplication de la reverse transcriptase (RT), une ADN polymérase ARN dépendante. Le génome viral ou provirus est intégré définitivement au génome de leur hôte durant les étapes précoces de l'infection. Les gènes essentiels partagés par tous les rétrovirus sont gag, pol et env (Coffin et al 1997). La famille des rétrovirus contenant de nombreux virus oncogènes, leur étude a permis la compréhension des différents mécanismes d'oncogenèse virale (Vogt 2012).

L'objectif de cette étude bibliographique est de mettre en évidence les rétrovirus oncogènes, d'étudier les différents mécanismes d'oncogenèse virale qui vont aboutir au développement des tumeurs.

Ce travail est réparti en quatre chapitres, le premier chapitre nous représente la famille des *Rétroviridae*, ensuite un deuxième chapitre consacré à décrire les mécanismes d'oncogenèse virale et un troisième chapitre tenant à mettre en évidence les rétrovirus oncogènes et les maladies tumorales provoqués par ces virus. Enfin nous commentons et discutons les différences dans les mécanismes d'oncogenèse avant de conclure. Des recommandations sont également proposés.

Chapitre I

Chapitre I : Généralités sur les Rétroviridae

I.2.Histoire et définition des rétrovirus

Les rétrovirus sont des particules sphériques et enveloppées de 80 à 100 nm de diamètre. Leur génome est composé de deux copies d'ARN simple brin, de polarité positive, d'environ 7 à 11 kb pour chaque brin. La particularité des rétrovirus est l'intégration de leur génome dans celui de la cellule hôte après une étape de rétrotranscription de leur ARN en ADN simple brin (Christophe et al, 2005)

L'histoire de l'étude des Retrovirus a débutée au début du 20^e siècle. Elle est résumée dans le tableau suivant (Tableau 1).

Tableau 01 : Historique de la découverte des Rétrovirus. D'après Coffin et al. 1997.

1908	Découverte du virus de la leucose aviaire par Ellermann et Bang.
1911	Découverte du virus du sarcome de Rous. Premiers Retrovirus mis en évidence chez les oiseaux.
1936	Découverte de Retrovirus chez la souris (premier mammifère) par Bittner.
1957	Travaux de Gross sur le virus de la leucémie murine.
1954-57	Découverte des Lentivirus.
1954	Découverte des Spumavirus.
1963	Mises en évidence des virus auxiliaires (qui permettent la réplication) et des virus déficients (ont acquis un pouvoir oncogène mais sont non répliants).
1967	Première découverte des Retrovirus endogènes (ERV) chez le poulet.
1970	Découverte de la reverse transcriptase par Temin et Mizutani.
1976	Découverte du gène oncogène "src", provenant des gènes cellulaires par Stehelin.
1977	Découverte de Human T-cell leukemia virus 1 (premier virus oncogène humain découvert).
1980	Découverte du SIDA et début des recherches sur le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH).
1990	Nombreux travaux sur les Retrovirus endogènes, par crainte d'une transmission lors des xénotransplantations et dans l'espoir d'utiliser des Rétrovirus comme vecteur génétique.

I.3.Classification des rétrovirus

Les rétrovirus ont d'abord été regroupés en trois genres : oncorna-, lenti- et spumaviruses. Cette classification a ensuite été remplacée par une nouvelle basée sur la

similarité génétique, la morphologie microscopique électronique de la capsid virion (de type B, C ou D) et le tropisme hôte (Figure01) (Burmeister, 2001).

Type B : la morphologie correspond à des particules extracellulaires enveloppées avec un noyau condensé, acentrique et des pics d'enveloppe proéminents

Type C : la morphologie est comme le type B mais avec un cœur central et des pics peu visibles (Mulot ,2007).

On distingue deux types de rétrovirus selon la complexité de leur génome : Les rétrovirus simples (ex : ALV) se composent de trois régions : gag (« antigène spécifique au groupe »), pol (« polymérase ») et env (« enveloppe »). Les rétrovirus complexes (ex : HTLV, VIH) possèdent des gènes supplémentaires pour la réplication du virus, la régulation de la transcription des gènes viraux ou d'autres fonctions spécifiques au virus (Burmeister, 2001)

Le tableau suivant (Tableau 2) résume la classification des Retrovirus. Parmi ceux-ci, 5 genres sont oncogènes: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus et Epsilonretrovirus. Seul le genre Deltaretrovirus possède un génome complexe.

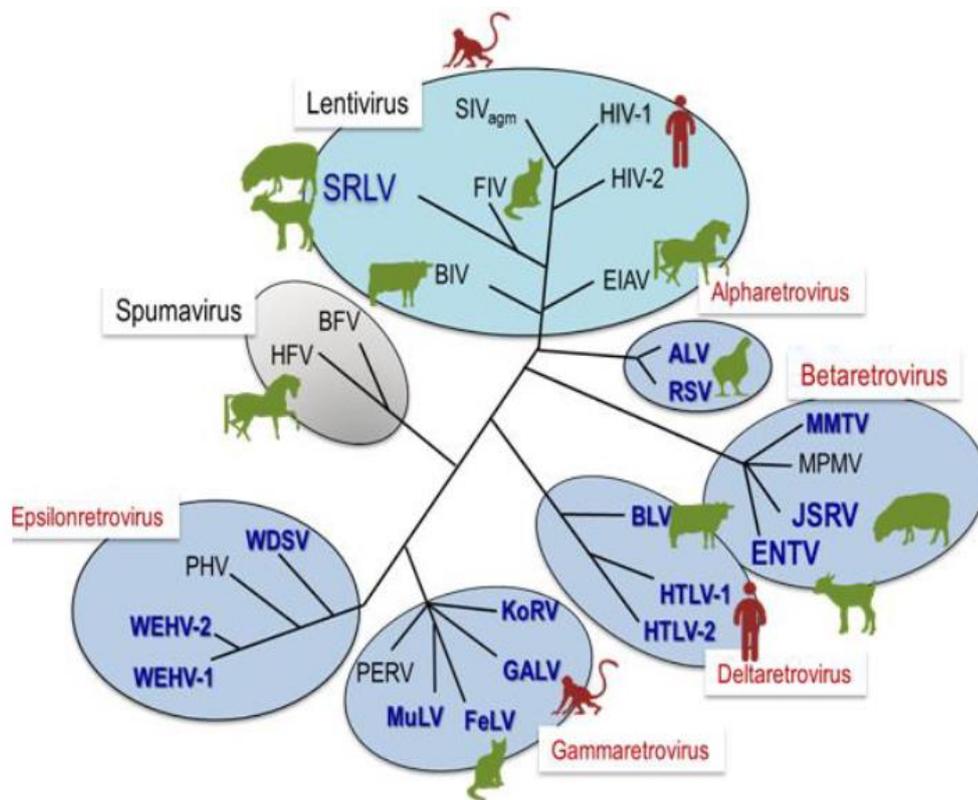


Figure 01 : La famille des Rétroviridae (Fenner, 2017).

Tableau 02 : Classification des Rétrovirus (Mulot ,2007).

Orthoretrovirinae	Alpharetrovirus (génomme simple, présence de virus endogènes)	Virus de la myéloblastose aviaire Virus du sarcome murin Virus de la leucose aviaire
	Betaretrovirus (génomme simple, présence de virus endogènes)	Virus des tumeurs mammaires murines Rétrovirus Jaagsiekte du mouton
	Gammaretrovirus (génomme simple, présence de virus endogènes)	Virus de la leucémie murine Virus de la leucémie féline Virus du sarcome félin Virus du réticulo-endothélium aviaire
	Deltaretrovirus (génomme complexe)	Virus de la leucémie bovine Virus à tropisme lymphocytaire T humain
	Epsilonretrovirus (génomme simple, présence de virus endogènes)	Virus Walleye du sarcome dermal
	Lentivirus (génomme complexe)	Virus de l'immunodéficience bovine Virus de l'anémie infectieuse équine Virus de l'immunodéficience féline Virus du complexe arthrite-encéphalomyélite caprin Virus Maedi-Visna Virus de l'immunodéficience humaine Virus de l'immunodéficience simienne
Spumaretrovirinae	Spumavirus (génomme complexe, pas de virus endogènes observés à ce jour)	Virus spumeux du chimpanzé Virus spumeux humain Virus spumeux simien Virus syncitial félin Virus syncitial bovin

I.4. Structure générale des rétrovirus

La taille du virion varie entre 80 et 120 nanomètres de diamètre et a l'intérieur de l'enveloppe se trouve une capsidie icosaédrique composée de la protéine de capsidie. L'ARN viral (7et 12 kb) associé à la protéine de nucléocapsidie qui se trouve à l'intérieur alors que la protéine de matrice est à l'extérieur. Les rétrovirus sont diploïdes : chaque particule possède

deux molécules d'ARN génomique. Ce dernier est à polarité positive et possède, comme un ARNm, une coiffe en 5' et une queue polyA en 3'.

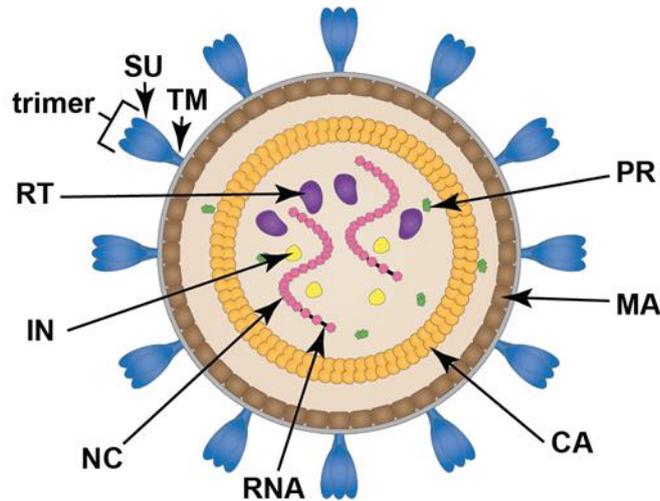


Figure 02 : Schéma représente la Structure de particule rétrovirale. MA – matrice; CA- capsid; NC – nucléocapsid; PR – protéase; RT- reverse transcriptase; IN -intégrase; SU – sous unité de surface ; TM – sous unité transmembranaire (Coffin et al, 2021).

I.5. Organisation du génome

Les rétrovirus sont des virus enveloppés à génome ARN possédant deux brins d'ARN monocaténaux à polarité positive, dépendant pour leur réplication de la reverse transcriptase (RT), une ADN polymérase ARN dépendante. Le génome viral ou provirus est intégré définitivement au génome de leur hôte durant les étapes précoces de l'infection. Les gènes essentiels partagés par tous les rétrovirus sont gag, pol et env (Coffin et al, 1997). Ces trois domaines conservés de manière systématique dans la famille des Rétrovirales (Mulot, 2008) :

- Le domaine **gag** ("group antigen") dirige la synthèse des protéines internes du virion qui forment la matrice (MA), la capsid (CA) et les structures nucléoprotéiques (NC).
- Le domaine **pol** ("polymerase") est à l'origine de la synthèse de l'enzyme de transcription reverse (RT) et de l'intégrase (IN).
- Le domaine **env** ("envelope") code les protéines de surface (SU) et transmembranaires (TM) de l'enveloppe virale.
- Le domaine **pro** responsable de la protéase du virion est souvent lié à pol (Coffin et al, 1997a).

I.6. Cycle de réplication

I.6.1 Attachement et entrée de la particule rétrovirale

L'infection commence par le contact entre le virion et la cellule cible via la reconnaissance entre la glycoprotéine de surface SU et des protéines de surface agissant comme des récepteurs (figure 3). L'enveloppe virale et la membrane cellulaire fusionnent ensemble permettant la pénétration de la capsid dans la cellule (Monot et al, 2015).

I.6.2 Rétrotranscription de l'ARN viral en ADN double brin :

L'ARN viral simple brin est immédiatement rétro-transcrit par la RT virale en ADN double brin. De façon concomitante, l'ARN viral est dégradé par l'activité RNaseH de la RT. Seule une région RNase résistante est préservée et utilisée pour le démarrage de la synthèse du second brin d'ADN (figure 04) (Monot et al, 2015).

I.6.3 Interaction de L'ADN proviral dans L'ADN hôte

L'ADN provirale est inséré dans l'ADN de la cellule hôte grâce à l'intégrase. A ce stade, au niveau moléculaire, le provirus est exactement comme un gène cellulaire normal (Mugnier, 2017).

I.6.4. Transcription des ARN viraux codants et génomiques et la synthèse des protéines de structure du virus

Le génome viral est transcrit puis traduit (il y a expression par la RNA polymérase II et réplication par les enzymes cellulaires. Le contrôle de la transcription provirale est effectué par les LTR) : la transcription du provirus engendre des ARNm épissés et non épissés ainsi qu'un génome ARN viral entier. Dans le cas des Retrovirus simples, le contrôle de la transcription est effectué par interactions des facteurs cellulaires avec l'ADN des LTR ; dans le cas des Retrovirus complexes, ils ont un rôle plus actif : ils encodent une protéine Trans (facteur activant) qui influence le niveau de transcription et la part relative des produits des différents gènes: il y a donc une stratégie de contrôle de l'expression génique (Mulot, 2008).

I.6.5 Assemblage, bourgeonnement et maturation des particules virales

Les produits de la traduction et l'ARN viral sont assemblés à la périphérie de la cellule en particules virales qui sont libérées de la cellule par bourgeonnement de la membrane

plasmique. Le bourgeonnement est suivi d'un clivage protéolytique des polyprotéines du virion par une protéase virale et des protéases cellulaires (Mulot, 2008).

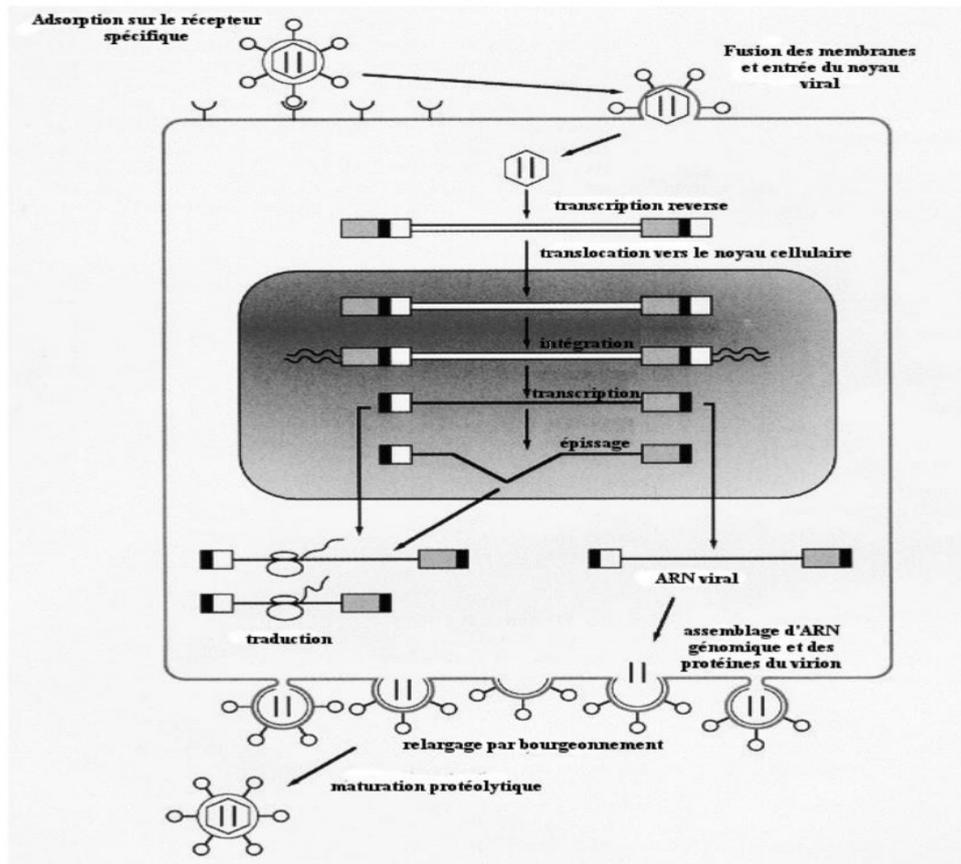


Figure 03. Cycle de réplication rétroviral. D'après Coffin et al. 1997

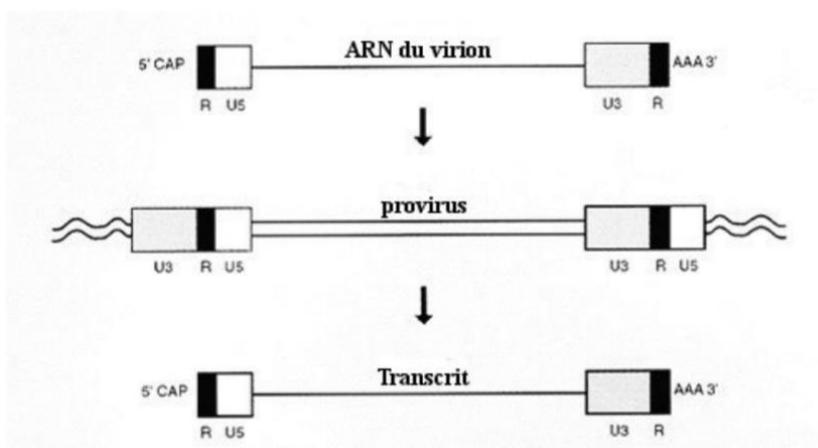


Figure 04 : Comparaison des formes ARN et ADN du génome viral. D'après Coffin et al.1997

I.7. Les rétrovirus endogènes

Les Rétrovirus endogènes sont des virus ayant colonisé le génome d'une espèce hôte. En effet, l'une des particularités des Rétrovirus est leur intégration au génome de la cellule cible pour leur réplication. La formation du provirus, c'est-à-dire du génome viral intégré au génome de la cellule cible est normalement un phénomène éphémère disparaissant avec la mort cellulaire (lyse cellulaire ou mort de l'individu). Dans certains cas particuliers, essentiellement lors de la colonisation de cellules germinales par le virus, on peut alors observer une transmission du provirus à la descendance. C'est le phénomène que l'on appelle endogénisation. (Coffin et al, 1997).

A différents temps, on distingue deux types d'ERV : les « anciens » et les « modernes ». Les ERV anciens sont présents au niveau d'un même site d'intégration chez plusieurs espèces. L'insertion de certains ERV (Les Rétrovirus endogènes) anciens date de plus de 60 millions d'année. Ils ont accumulé de très nombreuses mutations et/ou des délétions dans leurs régions codantes ou régulatrices. En effet, on retrouve toujours de très nombreuses différences entre les deux LTR des ERV anciens. Les ERV modernes ont été introduits dans la lignée germinale plus récemment et montrent ainsi une hétérogénéité génétique considérable dans les sites d'insertion d'une espèce à une autre.

Les rétrovirus endogènes modernes montrent beaucoup moins de mutations et il existe parfois des rétrovirus exogènes circulants qui leur sont très proches génétiquement (Christophe et al, 2005)

Les rétrovirus endogènes sont étudiés depuis seulement un demi-siècle. Le tableau résume de manière chronologique les découvertes majeures qui ont été faites jusqu'à aujourd'hui.

Chapitre II

Chapitre II : Mécanismes d'oncogenèse chez les rétrovirus

II.1.Introduction

La famille des rétrovirus contenant de nombreux virus oncogènes, leur étude a permis la compréhension des différents mécanismes d'oncogenèse virale (Vogt, 2012) Les rétrovirus oncogènes peuvent être classés en fonction de la rapidité d'apparition des tumeurs :

- les virus à oncogenèse aigüe induisent rapidement des tumeurs dans la majorité des individus infectés
- les virus à oncogenèse non aigüe induisent des tumeurs dans une minorité des individus infectés longtemps après l'infection (Monot, 2015).

II.2. Oncogenèse aigüe

Les rétrovirus responsables d'oncogenèse aigüe sont porteurs d'un oncogène cellulaire. Ils ont un fort pouvoir oncogène chez les animaux et sont capables de transformer des lignées cellulaires (Hanahan et Weinberg, 2011). Le prototype des rétrovirus porteurs d'oncogène d'origine cellulaire est le rétrovirus RSV (Rous Sarcoma Virus). Peyton Rous découvre en 1911 le virus RSV par la transplantation de broyats de sarcomes musculaires de poulet sains à des poulets naïfs mettant ainsi en évidence un agent transmissible à l'origine des tumeurs. En 1958, il est établi que RSV est capable de transformer des cellules créant ainsi des foyers de transformation (Temin et Rubin, 1958).

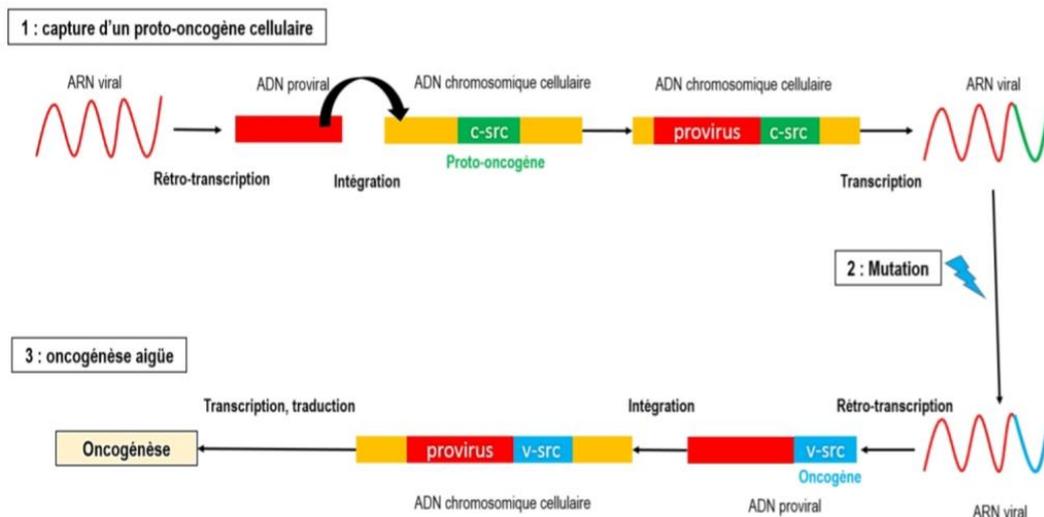


Figure 05 : Mécanisme d'oncogenèse aigüe induite par le rétrovirus RSV.

Les virus porteurs d'oncogène d'origine cellulaire sont dits « transducteurs ». Un oncogène est un gène encodant une protéine favorisant la survenue d'un cancer ; il est issu de

la modification ou de la dérégulation d'un gène cellulaire normal généralement impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire ou proto-oncogène. Lors de la capture d'un oncogène cellulaire, le génome viral s'intègre à côté d'un proto-oncogène, qui, à la suite d'une erreur de transcription, peut s'intégrer dans le génome viral (Figure 4). Durant le processus de capture, les séquences codantes des proto-oncogènes peuvent être mutées ce qui entraîne une activation constitutive du proto-oncogène et par la suite l'oncogenèse (Figure 5). La plupart des rétrovirus porteurs d'oncogènes d'origine cellulaire sont non répliatifs en raison de l'insertion de l'oncogène, une co-infection avec un virus auxiliaire est alors nécessaire pour effectuer le cycle viral (Vogt, 2012).

II.3. Oncogenèse non aigüe

Les rétrovirus responsables d'oncogenèse non aigüe induisent des cancers *via* une activation d'oncogène cellulaire par leur insertion ou *via* le pouvoir oncogène d'une protéine virale (Fan et Johnson, 2011).

II.3.1. Activation d'oncogène cellulaire par insertion virale

Une partie des rétrovirus responsables d'oncogenèse non aigüe induisent des tumeurs par mutagenèse insertionnelle. L'oncogenèse est le résultat d'insertion du génome rétroviral à proximité d'un proto-oncogène cellulaire (Figure 06) (Fan et Johnson, 2011). Souvent, les insertions dans le génome sont aléatoires et l'activation des proto-oncogènes par mutagenèse insertionnelle est rare ce qui explique en partie l'induction lente des cancers (Sid, 2023).

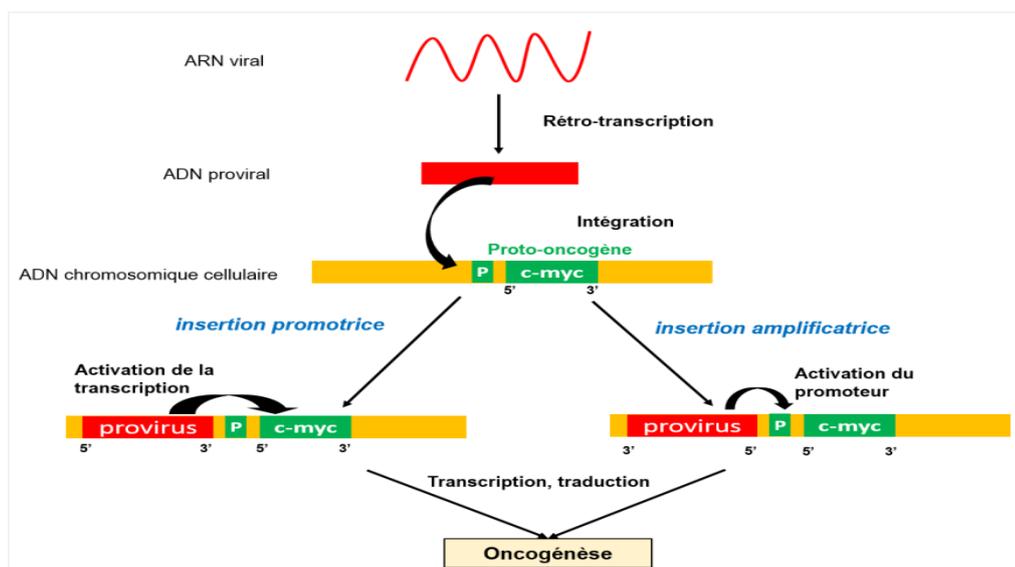


Figure 06 : Mécanisme d'oncogenèse non aigüe du virus ALV (Monot, 2015).

II.3.2. Oncogénèse induite par une protéine virale

Certains rétrovirus à oncovirulence non aiguë possèdent un potentiel oncogénique liée à une protéine virale (non structurale) n'ayant pas d'homologue cellulaire (Figure 07). Les rétrovirus HTLV-1 et HTLV-2 expriment la protéine oncogène Tax (Transactivator of pX) qui agit sur des voies de signalisation cellulaire et le cycle cellulaire.

Plus rarement, une protéine de structure du rétrovirus peut porter le pouvoir oncogène ex :les *bétarétrovirus* MMTV

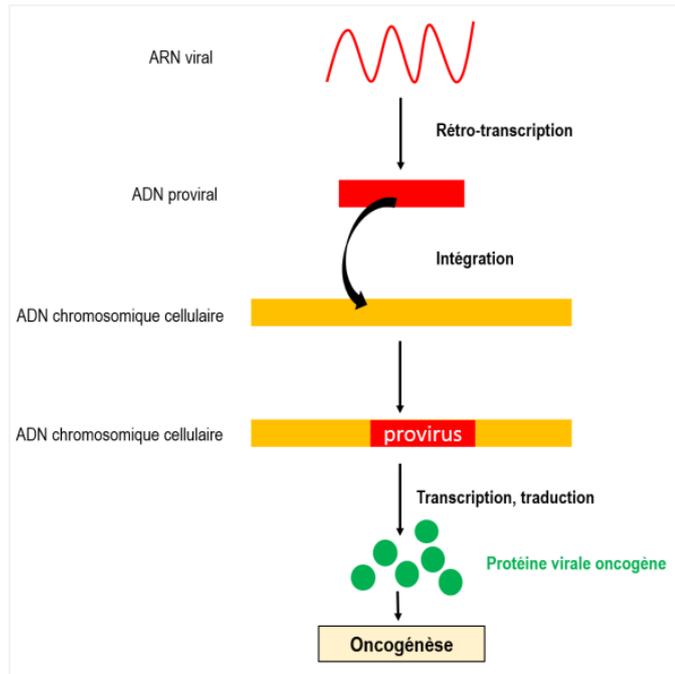


Figure 07 : Mécanisme d'oncogénèse non aiguë par des rétrovirus porteurs d'une protéine virale oncogène (Monot, 2015).

Chapitre III

Chapitre III : Rétrovirus oncogènes et maladies

III.1. Les virus de la leucose aviaire (ALVs) (*Avian leukosis viruses*)

III.1.1. Historique

Les ALVs a été décrit pour la première fois à la fin des années 1980 et est principalement associé aux oiseaux. L'ALV et le REV peuvent également être divisés en virus défectifs et non défectifs (nd) ou virus auxiliaires (Fadly et al ,2008).

III.1.2. Définition

Les virus de la leucose aviaire (ALV) appartiennent aux *Retroviridae*. Les ALV sont classés en virus exogènes ou endogènes .Il est divisé en sous-groupes A, B, C, D, E et J, en fonction de leurs protéines d'enveloppe virale qui déterminent la réponse immunitaire (Roy et al, 2022) , Il appartient au genre *Alpharetrovirus* de la famille des *Retroviridae* (Roy et al ,2002).

III.1.3. Etiopathogénie

III.1.3.1. Organisation génomique

Le génome est d'environ 7,2 kb (un monomère) (Figure 8). Il n'y a pas de gènes de réplication virale connus en plus de *gag*, *pro*, *pol* et *env*. Les *alpharétrovirus* à réplication défectueuse peuvent être distingués du virus du sarcome de Rous par la délétion variable de portions des gènes *gag*, *pol* et *env* et la présence d'un oncogène unique dans chaque espèce (Martin, 2004).

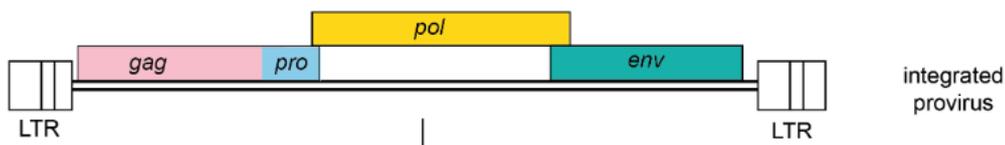


Figure 8 : Alpharétrovirus. Organisation du génome des *alpharétrovirus* (Monot, 2015).

III.1.3.2. Mécanisme de l'oncogenèse induit par ALV

L'oncogenèse par ALV requiert l'intégration provirale à côté d'un gène cellulaire spécifique et sa transcription à partir d'un promoteur viral. Il en résulte une nette amplification de l'expression de ce gène cellulaire. La principale preuve apportée à ce modèle est l'identification dans 85 % des lymphomes étudiés du gène cellulaire induit, "onc" qui est la version endogène de l'oncogène du virus de la Leucémie aigüe.

III.1.4. Transmission de la maladie

L'ALV exogène peut être transmis de manière congénitale ou horizontale. Les poussins issus d'œufs infectés congénitalement sont tolérants et incapables de produire des anticorps VN contre le virus ; ils sont virémiques, anticorps négatifs (V+A-) et susceptibles de développer des tumeurs.

La transmission horizontale pendant ou peu après l'éclosion peut également entraîner une tolérance (Fadly et al ,2008).

Ce risque est accru chez les poussins lorsque le sous-groupe E ou la glycoprotéine (gp) 85 du sous-groupe E est exprimée pendant le développement embryonnaire ou après une infection par l'IBDV (infection bursal disease virus) à l'âge de 1 jour ou de 6 semaines (Smith et al, 1991).

III.1.5.Expression clinique

Les ALV des sous-groupes A et B provoquent des lymphomes à cellules B et d'autres néoplasmes. Les lymphomes à cellules B prennent naissance dans la bourse de Fabricius et métastasent dans le foie, la rate et les reins. Ils entraînent la mort en quelques mois. En revanche, l'ALV-J provoque principalement des tumeurs myéloïdes et des hémangiomes. La production d'œufs a été considérablement réduite. Une immunosuppression et une perte de poids se sont également produites (Karen et Beemon, 2021).

III.1.6.Evolution épidémiologique

III.1.6.1.Espèce et race des animaux affectés

Infecte principalement les poulets, mais aussi les faisans, les perdrix et les cailles (Fadly et al ,2008)

III.1.7.Prévention et contrôle

La lutte contre l'infection passe généralement par la détection et l'abattage des individus infectés. Aucune stratégie de vaccination utile n'a été mise au point. En principe, il devrait être possible d'éliminer virtuellement la maladie en sélectionnant les allèles Tv-a et Tv-b appropriés dans les souches commerciales. Une stratégie plus récente consiste à introduire des provirus défectueux codant pour la protéine d'enveloppe dans la lignée germinale des oiseaux ; ces provirus peuvent bloquer l'infection en induisant une résistance à la surinfection (Beemon, 2008).

III.2. Le virus du sarcome de Rous (*Rous Sarcoma virus*) (RSV)

III.2.1. Historique

Le sarcoma virus de Rous (RSV), est identifié par Peyton Rous comme agent tumoral en 1911. C'est le premier oncovirus découvert. À partir de 1966, le virus de Rous devient un outil de recherche pour de nombreux laboratoires.

III.2.2. Définition

Le virus du sarcome de Rous est une espèce de rétrovirus qui cause des sarcomes chez le poulet (Rous, 1911), le RSV appartient au genre *Alpharetrovirus* de la famille des *Retroviridae* (Leis et al, 1988).

III.2.3. Etiopathogénie

III.2.3.1. Organisation génomique

Contient un génome d'ARN qui code pour trois gènes nécessaires à la réplication de la tumeur (gènes : gag, pol et env). Il ne semble pas qu'une protéase de la cellule hôte soit nécessaire à ce processus de maturation (Leis et al ,1988).

III.2.3.2. Mécanismes oncogènes

Le rétrovirus RSV (*Rous Sarcoma Virus*) est le prototype des rétrovirus porteurs d'oncogène d'origine cellulaire. Peyton Rous découvre en 1911 le virus RSV par la transplantation de broyats de sarcomes musculaires de poulet sains à des poulets naïfs mettant ainsi en évidence un agent transmissible à l'origine des tumeurs. En 1958, il est établi que RSV est capable de transformer des cellules créant ainsi des foyers de transformation (Temin et Rubin, 1958)

III.3. Jaagsiekte sheep rétrovirus (JSRV)

III.3.1. Historique

La maladie causée par ce JSRV a été décrite au 19ème siècle en Afrique du Sud. Son nom « Jaagsiekte » provient des mots afrikaners « jaag » et « siekte » signifiant respectivement « chasse » et « maladie » (Margaux, 2015).

III.3.2. Définition

L'adénocarcinome pulmonaire ovin (OPA, ovine pulmonary carcinoma, sheep pulmonary adenomatosis and jaaagsiekte) est un cancer pulmonaire contagieux du mouton causé par jaagsiekte sheep rétrovirus (JSRV) (Palmari et al,1999 ;De martini et al , 2001).

La maladie, qui est invariablement mortelle, est une maladie de dépérissement caractérisée cliniquement par un état respiratoire progressif afébrile, conséquence du développement d'un adénocarcinome pulmonaire, car le JSRV induit la transformation néoplasique des cellules épithéliales sécrétoires des bronchioles terminales et des alvéoles (De las heras et al, 2003) (Sharp et al, 2003), le JSRV est un rétrovirus oncogène, du genre *Bétarétrovirus* dans la famille des *Rétroviridae* qui infecte les petits ruminants domestiques (Figure 8) (Suau et al, 2006).

III.3.3.Etiopathogenie

III.3.3.1. Organisation du génome

L'organisation du génome de JSRV est typique d'un rétrovirus (figure 9), avec les gènes gag codant les protéines de la capsidie, codant une protéase responsable de la maturation des précurseurs protéiques viraux, Pol (qui code pour la reverse transcriptase et l'intégrase) et env (qui code pour les glycoprotéines de l'enveloppe, soit SU (Surface) et TM (Trans Membranaire) qui en association avec des composants de membrane cellulaire forment l'enveloppe virale des particules matures) (Monot et al., 2015 ; Hofacre et Fan, 2010).

JSRV possède un cadre de lecture ouvert « x », qui chevauche le gène pol et qui code une protéine de 166 acides aminés dont la fonction est actuellement indéterminée. Le génome proviral, situé entre deux régions LTR terminales, est intégré au génome cellulaire (Suau et al, 2006)

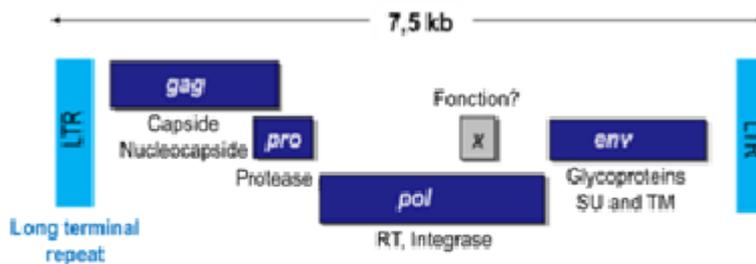


Figure 9: Organisation génomique du provirus JSRV (Monot, 2015).

III.3.3.2. Cycle rétroviral

Comme les autres rétrovirus, JSRV est responsable d'une infection persistante. Celle-ci s'explique par l'intégration obligatoire du génome viral dans le génome de l'hôte lors du cycle viral (Suau et al, 2006).

III.3.3.3. Tropisme

JSRV interagit avec la cellule via HYAL (Hyaluronidase type 2), une molécule ubiquitaire exprimée à la surface de nombreuses cellules. Le JSRV se réplique activement uniquement dans les cellules épithéliales pulmonaires (Leroux et Mornex, 2008). L'expression virale est limitée aux cellules épithéliales bronchiolaires et alvéolaires. L'enveloppe du rétrovirus, qui interagit avec le récepteur en surface des cellules, et les régions LTR, qui contrôlent la réplication virale, sont des déterminants majeurs du tropisme cellulaire et de la spécificité de réplication. Ainsi, les régions régulatrices LTR de JSRV ont des sites de liaisons spécifiques avec des facteurs de transcription présents dans les cellules épithéliales pulmonaires, tels que HNF3 (Hepatocyte Nucleat Factor 3) (Monot et al, 2015)

Comme les autres rétrovirus, JSRV est responsable d'une infection persistante. Celle-ci s'explique par l'intégration obligatoire du génome viral dans le génome de l'hôte lors du cycle viral. Une fois intégré, le génome viral sera transmis aux cellules filles lors de la division cellulaire (Suau et al, 2006).

III.3.3.4. Mécanisme oncogènes

JSRV transforme principalement les cellules épithéliales du poumon profond : les cellules Club dans les bronchioles (7% des cellules transformées) et les cellules épithéliales alvéolaires de type II ou AECII (Alveolar Epithelial Type II Cells) dans les alvéoles (82% des cellules transformées) (Platt et al, 2002), (Palmarini et al ,1995)

Le pouvoir transformant de ce virus est associé à leur protéine d'enveloppe « Env » dont l'expression est nécessaire et suffisante pour induire la transformation *in vivo* et *in vitro* (Fenner *et al*, 2017 ; Bamford et Zuckerman, 2021).

III.3.4. Transmition de la maladie

La transmission par voie aérienne du virus a été montrée expérimentalement par la propagation du virus entre animaux infectés et non infectés maintenus en contact (Caporale et al, 2005).

La transmission par le colostrum et le lait a été établie (Grego et al, 2008) ainsi que le passage mère-agneau in utero ou périnatal (Caporale et al ,2005). La maladie a pu être éradiquée dans des troupeaux à forte prévalence où les agneaux étaient séparés de leur mère dès la naissance et nourris artificiellement (Voigt et al ,2007).

III.3.5. Expression clinique

Les symptômes associent un essoufflement à l'effort, un amaigrissement et, de façon inconstante, une bronchorrhée caractérisée par une évacuation via les naseaux de sécrétions pulmonaires (Figure 10) chargées de particules virales (Cousens et al, 2009).



Figure 10 : Evacuation de sécrétions pulmonaires par un mouton diagnostiqué pour l'adénocarcinome pulmonaire ovin (Margaux, 2015)..

III.3.6.Lésion

Macroscopiquement, les lésions tumorales induites par JSRV correspondent à des nodules grisâtres, granuleux, d'une taille variant entre 1 et 30 mm. Les métastases systémiques sont très rares.

Histopathologiquement, les adénocarcinomes pulmonaire induits par JSRV sont définis par des lésions majoritairement lépidiques, c'est-à-dire dues à la prolifération des cellules cancéreuses le long des parois alvéolaires, sans destruction de celles-ci, sans invasion stromale, pleurale ou vasculaire (Margaux, 2015).

III.3.7.Evolution épidémiologique

III.3.7.1.Répartition géographique

Actuellement, l'adénocarcinome pulmonaire ovin est une maladie présente dans le monde entier excepté en Nouvelle-Zélande, en Australie et en Islande. En Algérie, le JSRV est déclaré pour la première fois par Belalmi et al (2020) suite à une étude

immunohistochimique sur un cas retrouvé en 2014. Si la maladie reste la plupart du temps sporadique, elle peut aussi se déclarer sous forme épidémique comme ce fut le cas en Islande dans les années 1930 au cours de laquelle 30 à 50% des animaux des troupeaux touchés sont morts en 18 mois (Margaux, 2015).

III.3.7.2.Espèces et races des animaux affectés

L'adénocarcinome pulmonaire ovin affectant les petits ruminants domestiques (Palmarini et al, 1999).

III.3.7.3.Age et sexe des animaux

Dans des conditions naturelles, l'OPA cliniquement apparente se manifeste surtout chez les animaux âgés de 1 à 4 ans, bien que la maladie puisse survenir à tout âge, et il n'y a pas de preuve évidente d'une sensibilité liée au sexe ou à la race (De las heras et al, 2003).

III.3.8.Diagnostic

III.3.8.1.Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'OPA clinique est possible par la détection de bruits respiratoires humides et la présence de liquide pulmonaire mousseux émis par les narines. La surproduction de liquide pulmonaire est un signe clinique caractéristique (Palmarini et al, 1996)

III.3.8.2.Diagnostic lésionnel

Un examen post-mortem est nécessaire pour le diagnostic de l'OPA et il faut observer la pathologie brute et les changements histopathologiques. (De las Heras,2015)

Les lésions de l'OPA peuvent être confirmées par des méthodes immunohistochimiques pour la détection des protéines du JSRV, en utilisant des anticorps contre les protéines codées par les gènes gag et env (Palmarini et al, 1995) (Wootton et al, 2006)

III.3.8.3.Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic peut être confirmé par la détection de l'ARN du JSRV dans des échantillons de liquide pulmonaire au moyen d'une PCR à transcriptase inverse (Palmarini et al, 1996)

III.4. Virus de la tumeur nasale enzootique (ENTV)

III.4.1. Historique

Le premier cas de tumeur nasale enzootique causé par l'ENTV a été décrit chez le mouton en Allemagne par Nieberle en 1939. Alors que chez les caprins, l'adénocarcinome nasal enzootique a été rapporté pour la première fois en France (Lombard *et al.*, 1966), ensuite dans d'autres pays. En Algérie Sid *et al.* (2018) ont rapporté le premier cas chez les petits ruminants.

III.4.2. Définition

Ce rétrovirus est connu sous le nom de virus de la tumeur nasale enzootique (ENTV), et il provoque une maladie nommée l'adénocarcinome nasal enzootique (ENA, enzootic nasal tumour). ENA est un néoplasme contagieux des cellules glandulaires de la muqueuse ethmoïdale (Cousens *et al.*, 1999) appartient du genre Bétarétrovirus dans la famille des Rétroviridae qui infecte les petits ruminants domestiques (Suau *et al.*, 2006).

III.4.3. Etiopathogénie

III.4.3.1. Organisation du génome

Le génome d'ENTV est composé des gènes *gag*, *pro*, *pol*, *env* et du cadre de lecture supplémentaire « x » (Figure 11) (Hizi *et Herzig*, 2015). Le cadre de lecture « x » chevauchant *pol* code pour une protéine putative dont la fonction est inconnue et dont la séquence en acides aminés est très hydrophobe (Cousens *et al.*, 1999 ; Griffiths *et al.*, 2010 ; Bamford *et Zuckerman*, 2021).

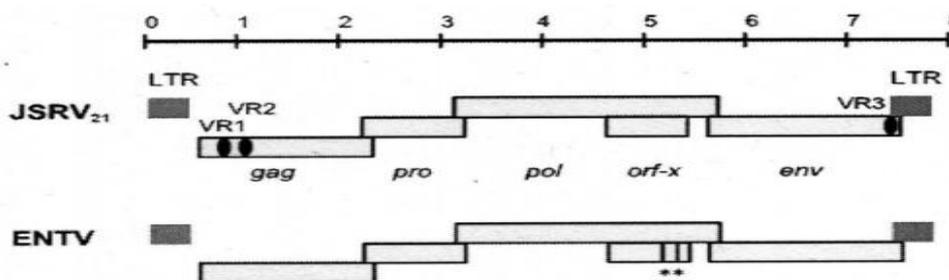


Figure 11 : Structure génomique des *betarétrovirus* ovins (JSRV et ENTV) d'après Palmarini *et al.* (2004).

III.4.3.2. Cycle viral

Le cycle viral pour ENTV est commencé par la fixation des glycoprotéines de surface sur leur récepteur cellulaire HYAL-2 (Hyaluronoglucosaminidase 2) (McAtee *et al.*, 2014 ; Bamford et Zuckerman, 2021). L'entrée de l'ENTV dans la cellule se fait par endocytose d'où la nécessité d'un pH acide (Côté *et al.*, 2012).

III.4.3.3. Tropisme

In vivo, l'ENTV se réplique dans un nombre limité de types cellulaires. Cette caractéristique est déterminée par les sites de liaisons de facteurs de transcription présents dans les LTR viraux. Entre l'ENTV et le JSRV, des différences dans les régions U3 des LTR ont été identifiées. Elles influencent leur spécificité de répllication dans les cellules (McGee-Estrada et Fan, 2007).

III.4.3.4. Mécanisme oncogène

L'ENTV comme le JSRV est un rétrovirus simple qui ne possède pas un oncogène viral (v-onc) dans son génome. Le pouvoir transformant de ce virus est associé à leur protéine d'enveloppe « Env » dont l'expression est nécessaire et suffisante pour induire la transformation *in vivo* et *in vitro* (Monot *et al.*, 2015 ; Fenner *et al.*, 2017 ; Bamford et Zuckerman, 2021).

III.4.4. Expression clinique

Après une longue période d'incubation, l'adénocarcinome nasal enzootique est caractérisé par l'apparition insidieuse et progressive de signes respiratoires associés à une altération de l'état général qui évolue finalement vers la mort (Di Matteo *et al.*, 2010; Maxie, 2015). Les ovins et les caprins présentent les mêmes signes cliniques (De las Heras *et al.*, 2003).

III.4.5. Évolution épidémiologique

III.4.5.1. Répartition géographique

L'ENA a été enregistré dans toutes les grandes régions d'élevage de moutons, à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande, et est apparemment absent au Royaume-Uni (De las Heras *et al.*, 2003).

III.4.5.2.Espèces et races des animaux affectés

La présentation la plus fréquente de l'ENA chez les ovins est celle de cas uniques trouvés de temps en temps dans le même troupeau. Cependant, chez les chèvres, il est fréquent qu'un groupe d'animaux malades soit détecté en même temps (De las Heras et al, 2003).

III.4.5.3.Age et sexe des animaux

Seuls les petits ruminants sont affectés par l'adénocarcinome nasal enzootique, notamment les ovins et les caprins (Vitellozi et *al.*, 1993 ; McKinnon et *al.*, 1982).

III.4.6.Sources de contamination et mode de transmission

Probablement l'AEN se transmet le plus souvent par voie respiratoire. La maladie a été induite expérimentalement chez des chevreaux par l'inoculation intra-sinusale ou intra-nasale d'exsudat nasal clarifié provenant de chèvres atteintes d'ANE. La période d'incubation est estimée de 12 à 24 mois (De las Heras et *al.*, 2019). D'autres voies de transmission d'ENTV ne doivent pas être exclues : le lait, le colostrum, l'infection intra-utérine ou périnatale, comme cela a été rapporté pour le JSRV (Caporale et *al.*, 2005; Grego et *al.*, 2008).

III.4.7.Diagnostic

III.4.7.1.Diagnostic clinique

Le principal signe clinique est l'écoulement nasal séreux à séro-muqueux abondant et persistant associé à la dépilation de la zone allant des narines aux lèvres supérieures (De las Heras et *al.*, 2021). Ce jetage est considéré comme un signe pathognomonique par Charray et *al.* (1985).

III.4.7.2.Diagnostic lésionnel

L'autopsie représente le moyen simple et le plus fiable de confirmer la présence des masses tumorales intra-nasales qui sont facilement détectées par l'examen d'une coupe sagittale de la tête (De Las Heras et *al.*, 1991; Savara et *al.*, 2006).

III.4.7.3.Diagnostic de laboratoire

Chez les animaux vivants, le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence de la tumeur dans les parties caudales de la cavité nasale, par endoscopie ou par radiographie (Savara et *al.*, 2006).

Les techniques histologiques et cytologiques de routine, permettent de déterminer le type histologique de la tumeur nasale (De las Heras et *al.*, 2003 ; Giadinis et *al.*, 2013).

D'après Li et al. (2022), la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM ordinaires peuvent diagnostiquer avec précision l'ANE et l'examen de contraste peut aider à évaluer plus précisément les tumeurs et la sinusite secondaire. Cependant, seules les techniques de biologie moléculaire (PCR) permettent de confirmer l'adénocarcinome nasal enzootique par la mise en évidence de l'ENTV (Walsh et *al.*, 2014).

III.4.8.Prévention

L'éradication de l'infection par ENTV-1 chez les ovins passe uniquement par l'élimination des animaux infectés, vu qu'il n'existe à ce jour ni vaccin ni traitement efficace (Savara et *al.*, 2006b ; Giadinis et *al.*, 2013 ; Serpin et Özmen, 2016).

III.5.Virus des tumeurs mammaires de la souris (*Mouse mammary tumor virus*) (MMTV)

III.5.1. Historique et définition

Il a été le premier rétrovirus décrit chez les mammifères. C'est un carcinogène biologique qui induit des lésions pré-malignes et des tumeurs malignes des glandes mammaires par insertion mutagène (Callahan et Smith, 2000).

Le mouse mammary tumor virus (MMTV) ou virus des tumeurs mammaires de la souris est un *bétarétrovirus* associé à des carcinomes mammaires chez les souches murines (Günzburg et Salmons, 1992)

III.5.2.Etiopathogénie

III.5.2.1.Organisation du génome

Dans le MMTV, il y a deux gènes supplémentaires : sag, dont il fonctionne comme un superantigène, est situé à l'extrémité 3' du génome, chevauchant U3, et rem, qui code pour une protéine d'exportation d'ARN et est traduit à partir d'un ARNm doublement épissé chevauchant le gène env. La LTR du MMTV est longue d'environ 1300 nt, principalement en raison de la région U3 codant pour le sag de 1200 nt (Figure12) (King et al, 2012).

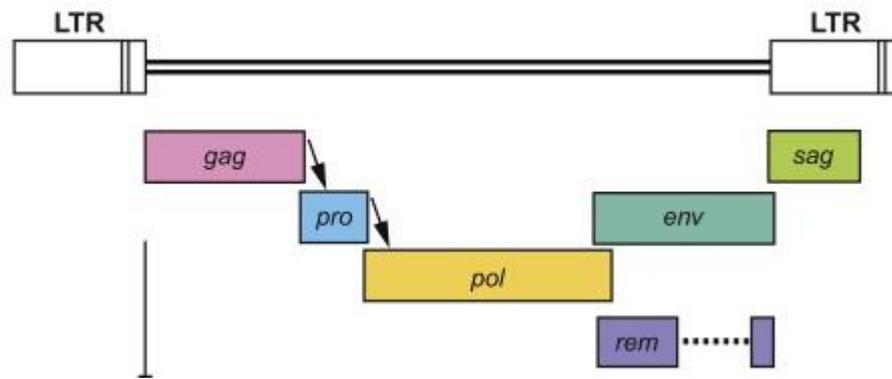


Figure12 : génome du virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV)(10 kbp) (King et al, 2012).

III.5.2.2.Cycle viral

Les virions du virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV) présentent une morphologie de "type B" avec des pointes de surface proéminentes et un noyau condensé excentrique. D'autres membres du genre ont une morphologie de type "D" avec des pointes de surface moins denses et un noyau cylindrique. L'assemblage de la capsid se produit dans le cytoplasme (pour donner des structures précédemment appelées particules de "type A") avant le transport vers la membrane plasmique et le bourgeonnement à partir de celle-ci(King et al, 2012).

III.5.2.3.Tropisme

Bien que les glandes mammaires soient le site principal d'expression du virus, d'autres organes et types cellulaires expriment le virus en quantité moindre, comme les poumons, le foie, les glandes salivaires, les vésicules séminales et/ou la prostate ainsi que les testicules. C'est la forme endogène du virus qui est alors exprimée (Günzburg et Salmons, 1992).

III.5.2.4.Mécanisme oncogène

Le virus endogène de la tumeur mammaire de la souris peut induire un néoplasie mammaire par mutagenèse insertionnelle (Fenner et al, 2017).

III.5.3.Transmission de la maladie

Le virus peut être transmis par deux voies différentes :

- soit par voie horizontale, les particules virales produites au niveau des glandes mammaires sont alors transmises par le biais du lait maternel au souriceau ;
- soit par voie verticale, le virus est hérité de manière endogène, sur un mode mendélien, par les cellules de la lignée germinale (Günzburg et Salmons, 1992)

III.5.4.Expression clinique

L'expression du MMTV est spécifique du tissu mammaire et régulée en partie par le développement de ce tissu (Ponta et al, 1985).

III.5.5.Lésions

Les néoplasies mammaires spontanées associées au virus sont diverses, allant de l'hyperplasie glandulaire précancéreuse aux adénomes et à divers carcinomes. Les glandes touchées sont généralement hypertrophiées, fermes et souvent circonscrites (Fig. 14.8). Les lésions peuvent apparaître n'importe où dans la chaîne mammaire, de l'aisselle à la région inguinale. Il est intéressant de noter que la morphologie spécifique de la tumeur est souvent prédictive de l'activation d'oncogènes particuliers (Fenner et al, 2017).

III.5.6.Evolution épidémiologique

III.5.6.1.Espèces et race des animaux affectés

Toutes les souches consanguines de souris et certaines souches sauvages possèdent dans leur génome des séquences endogènes de MMTV nommé Mtv (Coffin, et al 1997).

III.5.7.Diagnostic

III.5.7.1.Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic est basé sur le PCR et l'histologie (Fenner, 2017).

III.6.Virus de la leucémie féline (*Feline Leukaemia Virus*) (FeLV)

III.6.1.Historique

Le virus leucémogène félin (FeLV) a été isolé pour la première fois par Jarrett et son équipe en 1964 chez un individu vivant au sein d'une communauté de chats dont plusieurs (dont le sujet) avaient développé un lymphosarcome (Hartmann et al, 2012).

III.6.2.Définition

La leucose féline est due à un Rétrovirus, le Feline Leukaemia Virus (FeLV), appartenant aux Gammaretrovirus dans la famille des Rétroviridae comme : MuLV ,GALV et KoRV (Mugnier , 2017).

Ce virus est représenté par quatre sous-groupes – A, B, C et T – basés sur des différences dans les protéines d'enveloppe. Les virus du sous-groupe A ne sont cultivés que

sur cellules félines tandis que les virus des sous-groupes B et C sont cultivés sur cellules humaines, canines et de vison. En ce qui concerne le FeLV-T, son cas est plus particulier puisqu'il ne peut infecter que les cellules exprimant le gène d'enveloppe de FeLV-B (Wise et al, 2005).

III.6.3.Etiopathogénie

III.6.3.1.Organisation de génome

Classique caractérisé par un haut degré de diversité. Il est compétent : il possède tous les gènes nécessaires à sa réplication (figure 13).

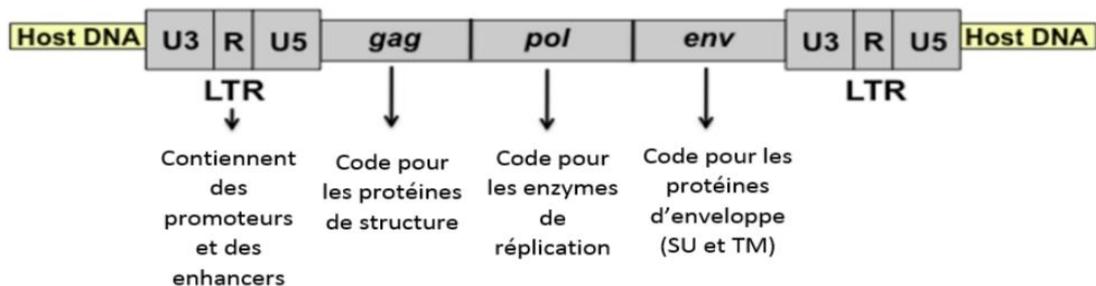


Figure 13 : Représentation de l'ADN proviral de FeLV après intégration au génome de la cellule hôte. Bolin (2011).

Ce virus est représenté par quatre sous-groupes – A, B, C et T – fondés sur des différences dans les protéines d'enveloppe et impliquant de ce fait des récepteurs différents pour permettre leur entrée dans la cellule hôte (Pfister, 2010).

III.6.3.2.Cycle virale

Le virus de la leucose féline infecte les cellules en mitose active (hématopoïétiques et épithéliales). Après un contact, en général oral ou nasal, le virus se multiplie dans les amygdales et les ganglions régionaux de la tête et du cou (stade 1).

Suite à cette multiplication active, le virus contamine les cellules phagocytaires mononucléées et les lymphocytes ; cette virémie primaire (stade 2) assure la colonisation des sites de multiplication secondaire : rate, ganglions, follicules lymphoïdes sont alors le siège d'une réplication secondaire (stade 3).

Si le chat est capable de développer des anticorps neutralisants et antiFOCMA avant la colonisation de la moelle osseuse (stade 4), l'animal est considéré comme guéri.

En cas de latence médullaire, on assiste à la libération par la moelle osseuse de polynucléaires et de plaquettes infectés : c'est la virémie d'origine médullaire ou secondaire (stade 5).

Si à ce stade, la réponse immunitaire ne parvient pas à neutraliser le virus, il continuera à se répliquer dans les cellules épithéliales (stade 6) : de nombreux néovirions seront libérés dans toutes les sécrétions (salive, urine, larme) et le sang.

Les animaux sont dits excréteurs et assurent la contamination d'un chat sain. Ceux qui « guérissent », grâce à la réponse immunitaire, sont dits régresseurs. Cette guérison ou régression est à envisager avec prudence. Il s'agit, en général, d'animaux infectés latents (Moraillon, 1986 ; 1988).

III.6.3.3.Tropisme

Le virus se réplique dans les tissus lymphoïdes environnants. Puis vient une phase de virémie primaire ou transitoire. Le virus se réplique entre autres dans les tissus lymphatiques systémiques et la moelle osseuse. Enfin on assiste à une phase de virémie secondaire ou persistante. Il y a une infection extensive de la moelle osseuse, l'estomac, le pharynx, l'œsophage, les glandes salivaires, la vessie et l'appareil respiratoire (Wise et al, 2005).

III.6.3.4.Mécanismes de l'oncogenèse par le FeLV

Comme décrit précédemment, l'infection in vivo par le FeLV entraîne le développement de tumeurs, dans un faible nombre de cas et après un laps de temps assez long (Maréchal et Piolot, 1999).

Le mécanisme d'oncogène du FeLV fait intervenir au moins trois éléments : ses LTR (Long Terminal Repeat : séquence terminale longue répétée), sa glycoprotéine de surface SU et des oncogènes cellulaires (Mugnier, 2017).

III.6.4.Contamination et transmission

Le virus est présent dans les sécrétions orales et respiratoires ainsi que dans l'urine et les fèces. Les animaux excréteurs sont les virémiques persistants et transitoires. La contamination se fait donc le plus souvent, par contact de type léchage ou partage de gamelles mais également par morsure, griffure, accouplement, allaitement, transfusion sanguine et in utero (Mulot, 2008). Le colostrum protège vraisemblablement les chatons pendant le premier

mois de vie. Les chatons plus âgés sont particulièrement sensibles avec toutefois une sensibilité diminuant avec l'âge (Wise et al, 2005)

III.6.5.Expression clinique

Les signes cliniques varient en fonction des différentes formes de la maladie et sont liés à la nature, l'étendue et la localisation des lésions. Deux formes majeures sont retrouvées (Mulot, 2008).

- la forme néoplasique qui concerne environ 20 % des animaux infectés permanents. La tumeur maligne le plus souvent associée à l'infection par le FeLV est le lymphome (Bolin, 2011).
- la forme non néoplasique peut se manifester par un désordre du système reproducteur, une glomérulonéphrite, des anémies, des thrombopénies ou leucopénies ou encore par une immunodépression favorisant l'émergence de maladies opportunistes : virales (typhus, poxviroses), bactériennes (stomatites, gingivites chroniques), mycosiques (cryptococcose) ou parasitaires (toxoplasmose) (Mugnier , 2017)

III.6.6.Evolution épidémiologique

III.6.6.1.Répartition Géographique

C'est un virus exogène contagieux, de répartition mondiale et particulièrement endémique dans les collectivités de chats. Sa prévalence varie en fonction de la zone géographique, du mode de vie des chats, de leur état de santé et de la densité de population. En 1981, Harvey estimait que 2% des chats de compagnie des Etats-Unis étaient infectés par le FeLV ; la majorité étant asymptomatique (Hartmann et al, 2012).

III.6.6.2.Espèces et races des animaux affectés

Elle est une des maladies majeures et fréquentes chez le chat domestique et d'autres membres de la famille des *Felidae* incluant des félins sauvages (Wise et al. 2005).

III.6.6.3.Age et sexe des animaux affectés

L'âge moyen du chat malade est de 3 ans, sans prédisposition de sexe, ni de mode de vie (chatterie ou chat errant) (Gerstman , 1985).

III.6.7.Diagnostic

Plusieurs moyens diagnostiques existent. Ils reposent majoritairement sur la détection d'un antigène (la protéine de capsid p27) (commun aux sous-groupes) ou la détection du virus par RT-PCR (Wise et al, 2005).

III.6.8.Traitement

Actuellement, l'arsenal thérapeutique est composé de traitement palliatif, chimiothérapie et rayons pour les formes néoplasiques (non curatif) et d'agents antiviraux qui peuvent retarder l'apparition des signes cliniques (Wise et al,2005).

III.6.9.Prévention

Il existe différents types de vaccins pour protéger contre le FeLV. Néanmoins aucun de ces vaccins ne confère une protection à 100 %, vraisemblablement au mieux on obtient une protection de 80 % (Jarrett, 2003).

III.7.Les virus de la leucémie murine (*Murine leukaemia viruses*) (MuLV)**III.7.1.Historique**

Gross, en 1951, a isolé le premier virus MuLV à partir d'un lymphome spontané chez les souris AKR. Vingt ans plus tard, Rowe et Hartley démontraient que les souris AKR transmettaient des gènes à leur descendance qui spécifiaient l'activation et la structure moléculaire de souches particulières du virus de la leucémie murine (MuLV) et que ces gènes étaient des déterminants majeurs dans le développement des lymphomes spontanés (Risser et Horowitz, 1983).

III.7.2.Définition

Ces virus sont responsables de l'induction de lymphomes de manière aiguë: le virus de la leucémie murine de Moloney (M-MuLV ou Mo-MuLV), celui de Rauscher (R-MuLV) et celui de Friend (F-MuLV ou Fr-MuLV) (Risser et Horowitz, 1983).

Les virus de la leucémie murine (*Murine leukaemia viruses*) (MuLV) est appartient au genre de *Gammaretroviruses* de la famille de *Retroviridea* (Fenner et al, 2017).

III.7.3.Etiopathogénie**III.7.3.1.Organisation de génome**

L'ensemble des MuLV endogènes retrouvés au sein du génome sont extrêmement homologues. Le domaine env semble être le plus polymorphe tandis que le domaine pol est le plus conservé. Le domaine gag montre un polymorphisme modéré (Risser et Horowitz, 1983).

III.7.3.2.Tropisme

Le env détermine le tropisme pour l'hôte et le tissu des différentes souches du virus de la leucémie murine et les répartit en quatre catégories de tropisme : écotropique, xénotropique, polytropique et amphotropique. Les virus écotropes sont capables d'infecter uniquement les cellules de souris et de rats, tandis que les virus xénotropes peuvent infecter les cellules d'autres espèces, mais pas celles des souris. Les virus amphotropes ou polytropes sont capables d'infecter à la fois des cellules de souris et des cellules d'autres espèces (y compris l'homme) in vitro. Grâce au processus de pseudotypage, ces gènes définissant le tropisme du virus de la leucémie murine ont été largement utilisés pour manipuler l'hôte et le ciblage tissulaire des vecteurs de thérapie génique (Fenner et al, 2017).

III.7.3.3.Mécanisme oncogène

L'oncogénèse semble généralement résulter d'une mutagenèse insertionnelle (insertion à proximité d'un proto-oncogène cellulaire et activation de celui-ci) (Fenner et al, 2017).

III.7.4.Transmission

Le virus exogène de la leucémie murine se transmet horizontalement d'un animal à l'autre, principalement de la mère aux petits par ingestion de lait et, dans une moindre mesure, par voie vénérienne. Les petits infectés deviennent généralement immunotolérants au virus de la leucémie murine de manière persistante à la suite d'une infection par le virus à proximité de la naissance (Fenner et al, 2017).

III.7.5.Signes cliniques

Les virus de la leucémie murine Gross, Friend, Moloney et Rauscher induisent des schémas pathologiques caractéristiques et prévisibles (lymphome à cellules T, érythroleucémie, immunosuppression ou troubles neurologiques) (Fenner et al, 2017).

III.7.6.Prévention

Il est possible d'éliminer le virus exogène de la leucémie murine des colonies en nourrissant les petits sur des souris de laboratoire non infectées. Grâce à la sélection génétique, le virus exogène (infectieux) de la leucémie murine n'est plus présent dans les colonies de souris de laboratoire, bien qu'il apparaisse encore occasionnellement et provoque des maladies chez les souris sauvages. Il est impossible d'éliminer les virus endogènes de la leucémie murine chez les souris, car ils constituent, avec d'autres éléments rétro-transposables, plus de 30 % du génome de la souris (Fenner et al, 2017).

III.8.Virus de la leucémie du singe gibbon (*Gibbon ape leukemia virus*)(GaLV)

III.8.1.Historique

L'apparition de leucémies et de lymphomes chez les gibbons a été décrite pour la première fois à la fin des années 1960 (Marvin et Reltz, 1999).

III.8.2.Définition

Le virus de la leucémie du singe gibbon (GaLV) est la désignation d'un groupe apparenté de rétrovirus qui ont été séro-épidémiologiquement liés à des leucémies chez des singes gibbons (Hayley et al, 2008), sont des rétrovirus mammaliens typiques de type C, le genre de *Gammaretroviruse* (Marvin et Reltz,1999).

III.8.3.Etiopathogénie

III.8.3.1.Organisation de génome

GaLV possède un complément génétique "minimal" de 5'R-U5-gag-pol-env-U3-R3'. Aucun gène supplémentaire n'a pu être identifié. Cette structure génétique est identique à celle des virus leucémogènes de type C murins et félins. La séquence du GaLV est aussi étroitement liée aux virus murins qu'aux rétrovirus félins (Sylvie et al ,1989).

III.8.3.2.Mécanisme oncogène

Son mode d'action oncogène n'est pas entièrement connu (Burmeister 2001). Le gène transformant du sarcomavirus simien (sis) est dérivé d'un ensemble de séquences d'ADN cellulaire conservées, similaires à d'autres oncogènes viraux. Le gène sis provient d'un singe laineux infecté naturellement par le virus de la leucémie du singe gibbon.

III.8.4. Transmission de la maladie

Le virus est excrété dans l'urine et les fèces et peut être transmis horizontalement par contact avec ces biomatériaux ; il est également suspecté d'être transmis sexuellement (Hayley et al 2008).

III.8.5. Expression clinique

La maladie a été caractérisée comme un lymphosarcome lymphoblastique, avec atteinte des ganglions lymphatiques, du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Une description plus actuelle serait probablement celle d'une leucémie/lymphome à cellules T (Marvin et Reltz, 1999).

III.8.6. Lésions

La présence du virus GaLV dans les collections zoologiques a été associée à des tumeurs malignes lymphoïdes et myélogènes, ainsi qu'à des lésions ostéoprolifératives avec infiltration de la moelle (Hayley et al ,2008).

III.8.7. Evolution épidémiologique

III.8.7.1. Espèces des animaux infectés

Le GaLV étant naturellement présent chez les gibbons en captivité, on a supposé qu'il était également présent chez les gibbons sauvages, mais cela n'a pas été étudié (Murry et al ,2004).

III.8.8. Diagnostic clinique

Des gibbons chroniquement infectés, apparemment sains, négatifs aux anticorps mais positifs au virus ont été signalés, ce qui rend difficile le dépistage diagnostique du GaLV dans les populations en captivité. Les tests sérologiques pour le GaLV ne sont pas facilement disponibles et n'ont qu'une validation limitée. Par conséquent, le dépistage moléculaire à l'aide de tests PCR est la méthode préférée pour la détection de l'infection par ce groupe de rétrovirus (Hayley et al, 2008).

III.9. Virus de la réticuloendothéliose (*Reticuloendotheliose virus*)(REV)

III.9.1. Historique

Le virus de la réticuloendothéliose a été identifié pour la première fois en 1957 chez une dinde adulte atteinte de réticuloendothéliose viscérale (prolifération non régulée d'histiocytes) (Gallo et al, 1988).

III.9.2. Définition

Le REV est un rétrovirus simple qui infecte diverses espèces aviaires, bien que les aviaires soient beaucoup moins souvent infectés par le REV que par les ALV (Payne, 1992), appartiennent à la famille des *Retroviridae*. Les virus de la réticuloendothéliose appartiennent à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *Gammaretrovirus* (Payne, 2000).

III.9.3. Etiopathogénie

III.9.3.1. Organisation génomique

Le REV présente une plus grande similitude génétique avec les virus mammaliens de type C (MuLV, FeLV) (Payne, 2000).

III.9.3.2. Tropisme

Ce virus possède un tropisme pour les cellules immunitaires mononucléées qui se trouvent au niveau des tissus réticulaires comme le foie (cellules de Kupffer), les lymphatiques, la moelle osseuse et la rate entre autres (Johnson ; 1994).

III.9.3.3. Mécanisme oncogène

Le virus doit son nom au néoplasie des cellules du réticulum (réticuloendothéliose), c'est-à-dire à la prolifération néoplasique des cellules réticuloendothéliales causée par la souche T génétiquement défectueuse du REV portant l'oncogène v-rel. Il peut occasionnellement provoquer des maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules B chez les poulets infectés, par le biais du mécanisme d'insertion (Payne, 2000).

III.9.4. Evolution épidémiologique

III.9.4.1. Répartition géographique

Il est présent dans de nombreux pays (Payne, 2000)

III.9.4.2. Expression clinique

L'infection par le virus de la réticuloendothéliose aviaire entraîne un certain nombre de syndromes pathologiques comprenant : une néoplasie, principalement des lymphomes à cellules B et T, mais également un carcinome épidermoïde et un adénocarcinome; immunosuppression et retard de croissance (Liss, 2008).

III.9.5. Transmission de la maladie

La transmission de REV se fait à la fois horizontalement et verticalement (par l'intermédiaire de l'œuf) (Payne, 2000)

III.9.6. Diagnostic laboratoire

Le diagnostic est basé sur la PCR. L'analyse de leur morphologie par microscopie électronique a révélé qu'ils présentent une morphologie similaire à celle des rétrovirus de type C des mammifères (Liss, 2008).

III.10. Bovine Leukemia virus (BLV)

III.10.1. Historique

C'est en 1871 que le premier cas de leucémie bovine due au BLV est rapporté avec l'observation de nodules jaunâtres sur une rate hypertrophiée de vache. Par la suite, deux types de leucémies bovines vont être mis en évidence : La leucose bovine enzootique (LBE) et la leucose bovine sporadique bovin (BLV) (OIE, 2008).

III.10.2. Définition

- La leucose bovine enzootique (LBE) qui est une maladie infectieuse, contagieuse propre aux bovins
- La leucose bovine sporadique, terme réservé pour désigner les lymphomes thymiques ou cutanés chez des veaux ou bovins de moins de trois ans dont l'agent causal est le virus leucémogène bovin (BLV) (Rémy et al, 2009).
- appartient à la famille des *Retroviridae* et au genre *Deltaretrovirus* (Mugnier , 2017)

III.10.3.Etiopathologie

III.10.3.1.Organisation du génome

Le génome viral (8,7 kb pour BLV) comporte les gènes structuraux classiques des rétrovirus (gag, pol, env) nécessaires à la synthèse des particules virales. A ceux-ci, s'ajoute une région X entre env et l'extrémité 3', codant pour des protéines de régulation (figure14).

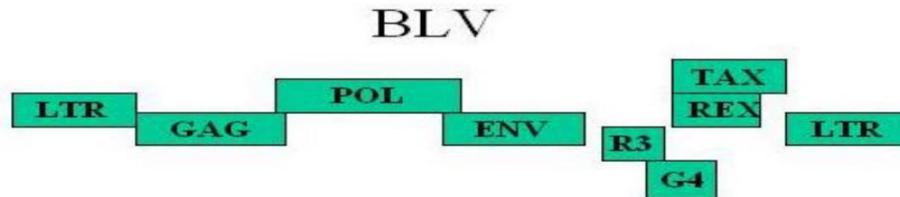


Figure14. : Structure génomique des provirus BLV et des produits viraux (Gillet ,2007).

C'est l'ARNm doublement épissé qui joue un rôle majeur dans la leucémogénèse et la régulation de l'expression virale. Il est issu de la région X qui comporte au moins quatre cadres de lecture ouverts. Que ce soit chez BLV , cette région code pour des protéines régulatrices (Tax et Rex) et des protéines auxiliaires (R3, G4 ou p12, p13, p30) (Gillet et al, 2007 ; Mathieux, 2011).

III.10.3.2.Mécanisme oncogène

Les études menées portent souvent sur la protéine Tax. D'une part car elle est considérée comme un activateur potentiel de l'expression des gènes viraux, et d'autre part car elle provoque, *in vitro* l'immortalisation de certaines cellules. Cette capacité d'immortalisation semble être la première étape du processus de transformation induit par le BLV(Gillet et al, 2007).

III.10.4.Transmission de la maladie

La transmission du virus de fait par voie horizontale via le transfert de cellules infectées : par contact direct, par le lait, lors du bouclage, de l'écornage ou par l'utilisation d'aiguilles infectées (Gillet et al, 2007).

III.10.5.Expression clinique

Elles doivent être suspectées chez des animaux présentant un affaiblissement associé ou non à une émaciation, une hypertrophie marquée de plusieurs nœuds lymphatiques, une

anémie, des signes de gêne circulatoire ou de protrusion de l'œil (du fait d'une invasion de la cavité orbitale par la tumeur) (Rémy et al, 2009).

III.10.6. Evolution épidémiologique

III.10.6.1. Répartition géographique

Aujourd'hui, la leucose bovine est universelle avec une prévalence très élevée dans certaines régions du monde comme les Etats Unis, mais très faible en Europe.

Il est la maladie néoplasique la plus fréquente chez les bovins et est responsable de pertes économiques majeures (Gillet et al, 2007).

III.10.6.2. Espèces et race des animaux affectés

Les bovins domestiques sont l'hôte principal du BLV et l'existence d'un réservoir sauvage chez les buffles reste controversée (Gillet et al, 2007).

III.10.6.3. Age et sexe des animaux

Elles touchent des animaux d'âges différents (Gillet et al, 2007).

III.10.7. Diagnostic

Ces deux types de leucose, différenciables par test ELISA, ont des tableaux cliniques similaires mais elles touchent des animaux d'âges différents. Lors d'infection par la LBV, les bovins peuvent présenter trois stades successifs:

- Une phase asymptomatique, considérée comme une phase de latence qui peut persister toute la vie de l'animal. La présence d'anticorps dirigés contre les protéines virales est alors une des seules manifestations de l'infection.
- Une lymphocytose persistante, qui touche environ un tiers des animaux infectés et qui se traduit par une augmentation du nombre de lymphocytes B circulants (40 à 90% des lymphocytes sont alors des lymphocytes B contre 15 à 20% chez un animal sain). Celle-ci peut s'accroître et atteindre des valeurs très élevées ou se stabiliser pendant de longues périodes, voir disparaître soudainement. Elle est considérée comme une forme bénigne de leucémie.
- Une forme tumorale qui se développe chez moins de 5% des bovins infectés et généralement chez les adultes (5 – 8 ans). C'est une affection néoplasique maligne de la lignée lymphoïde évoluant la plupart du temps sous forme de lymphosarcomes

multicentriques (proliférations locales de cellules B). La manifestation clinique la plus spectaculaire de cette maladie lymphoproliférative est une rupture splénique, consécutive aux formations tumorales, et qui va entraîner une hémorragie létale. Ces tumeurs peuvent également infiltrer d'autres tissus tels que le foie, le cœur, les yeux ou encore les poumons. Elles vont progressivement provoquer des dysfonctionnements organiques qui vont conduire à la mort de l'animal (Gillet et al, 2007).

III.11. Virus de la leucémie simienne à cellules T (*Simian T-Cell Leukemia Virus*) (STLV)

III.11.1.Historique

Trois types de virus de la leucémie à cellules T humaines (HTLV) et de la leucémie à cellules T simiennes (STLV) (collectivement appelés virus de la leucémie à cellules T des primates (PTLV)) ont été caractérisés et leur origine zoonotique a été prouvée à partir de l'Europe occidentale (Courgnaud et al, 2004).

III.11.2.Définition

Le STLV-I, un rétrovirus de type C génétiquement similaire au virus humain T-lymphotrope de type I (HTLV-I), a été associé au développement de lymphomes chez les gorilles, les babouins et les macaques et au développement de leucémies chez les singes verts africains (Andrew et Miller, 2012)

Le virus de la leucémie simienne à cellules T (STLV), est l'un des espèces du genre du *deltarétrovirus* de la sous-famille des *Orthoretrovirinae* (Sakesena et al, 1994)(Mahieux et al, 1998)(Van Dooren et al, 2001)(Sintasath et al, 2009).

III.11.3.Etiopathogénie

III.11.3.1.Organisation de génome

En plus de l'ensemble des gènes typiques des rétrovirus (gag, pro, pol, env), les deltarétrovirus codent également pour plusieurs protéines accessoires/régulatrices uniques, dont les protéines Tax et Rex. Tax (protéine transactivatrice) renforce la transcription du promoteur viral en se liant à des sites uniques dans l'U3. La protéine Rex facilite le transport de l'ARN viral épissé et non épissé du noyau vers le cytoplasme (Fenner's, 2017).

III.11.3.2.Mécanisme oncogène

Le STLV-1 est associé à une maladie lymphoproliférative. Le mécanisme impliqué n'est pas complètement compris. Le produit du gène tax stimule la transcription de l'ARNm viral en agissant sur la longue répétition terminale 5' (LTR) et est fortement conservé parmi tous les isolats STLV/HTLV, ce qui suggère un rôle fondamental dans la réplication virale et l'oncogenèse de la maladie (Sakesena et al., 1994)

III.11.4.Transmission de la maladie

Le STLV-1 est un virus associé aux cellules qui se propage par l'élevage, l'allaitement, la transfusion de cellules sanguines infectées et la contamination du sang lors d'épisodes de blessures (d'Offay et al., 2007).

III.11.5.Expression clinique

Bien que le STLV-1 soit une infection courante et généralement asymptomatique, il a été associé à des cas de lymphoprolifération chez plusieurs espèces de primates non humains. C'est peut-être chez les babouins que ce phénomène a été le mieux caractérisé (Voevodin et al., 1985; McCarthy et al., 1990; Hubbard et al., 1993).Chez cette espèce, l'infection par le STLV-1 a été liée au développement d'un syndrome de type ATLL caractérisé par un lymphome et une leucémie. L'atteinte des ganglions lymphatiques, de la rate, du foie, de la peau et surtout des poumons est fréquente. La leucémie déclarée a été dans plus de 50 % des cas et est parfois associée à la présence de cellules multiformes circulantes (McCarthy et al., 1990).

III.11.6.Evolution épidémiologique**III.11.6.1.Espèces des animaux infectés**

La séro-réactivité au STLV-1 ou à des agents similaires au STLV a été démontrée chez au moins 33 espèces de primates non humains captifs et sauvages, africains et asiatiques des espèces de macaques, des singes Patas, des babouins olive (*Papio anubis*), le mandrill (*Mandrillus sphinx*), gorille, et siamang (*Symphalangus syndactylus*) (Hayami et al., 1984; Sakakibara et al., 1986; Ishikawa et al., 1987).

III.11.7.Diagnostic**III.11.7.1.Diagnostic clinique**

La leucémie simienne caractérise par une lymphoprolifération chez plusieurs espèces de primates non humains avec une atteinte des ganglions lymphatiques, de la rate, du foie, de la peau et surtout des poumons. (Ishikawa et al, 1987).

III.11.7.2.Diagnostique de laboratoire

Les enquêtes sérologiques peuvent indiquer des taux élevés d'infection chez les singes verts africains, les macaques, les chevaux et les chats (Traina-Dorge et al, 2005; Sariol et al, 2006; d'Offay et al , 2007).

III.11.8.Prévention

Les échantillons sont d'abord soumis à un test immunoenzymatique (EIA) et les résultats négatifs indiquent un statut provisionnel de l'absence de virus. Les résultats positifs sont ensuite testés par confirmation par Western blot, et les animaux réagissant sont réformés ou séparés de la colonie.

En outre, la PCR devrait être pour tester les animaux séronégatifs ou séro-déterminants. Il peut arriver que de longs intervalles s'écoulent avant la séroconversion, ce qui indique la nécessité d'une surveillance continue de la séroconversion du virus pendant l'établissement des colonies de FPs (fractional polynomials) (Lerche et Osborn, 2003).

III.12.Virus T-lymphotrope humain de type 1 (*Human T-cell Leukemia Virus type 1*) (HTLV-1)**III.12.1.Historique**

Ce n'est qu'en 1980 que l'équipe de Robert Gallo découvrit le premier rétrovirus oncogène humain, le virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1, Human T-cell Leukemia Virus type 1), grâce à la détection d'une activité de transcriptase inverse ainsi qu'à la visualisation de particules virales bourgeonnantes ou extracellulaires, dans des cultures de lymphocytes issus d'un patient atteint d'un lymphome cutané à cellules T (s'avérant plus tard être en réalité une leucémie à cellules T de l'adulte) (Poiesz et al, 1980).

Toutefois, l'identification du virus HTLV-1 comme agent étiologique de la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte, découverte en 1977 au Japon par Kiyoshi

Takatsuki et ses collègues (Uchiyama et al., 1977), ne fut établie qu'un an plus tard par l'équipe d'Isao miyoshi (Hinuma et al, 1981).

III.12.2.Définition

Le virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1, Human T-cell Leukemia Virus type 1) appartient à la même famille virale que le virus de l'immunodéficience humaine. Toutefois, l'infection par HTLV-1 possède des caractéristiques qui lui sont propres, notamment au niveau épidémiologique et plus particulièrement, en ce qui concerne sa distribution géographique (Gessain, 2011).

Les virus HTLV furent classés dans le genre des Deltaretrovirus (Pringle, 1998), qui regroupe également les virus T lymphotropes simiens (STLV, Simian T-cell Lymphotropic Virus), (Gilden et al, 1975; Miller et al, 1969).

III.12.3.Etiopathogénie

III.12.3.1.Organisation du génome

Dans les virions, le génome d'HTLV-1 est sous la forme de deux copies d'ARN simple brin de 8.5kb chacune, polyadénylées en 3' et coiffées en 5' (Seiki et al, 1983).

Le génome d'HTLV-1 se caractérise cependant par la présence d'une région supplémentaire, appelée pX, située entre le gène env et le LTR à l'extrémité 3', contenant quatre ORF produisent les protéines Tax et Rex (figure15).

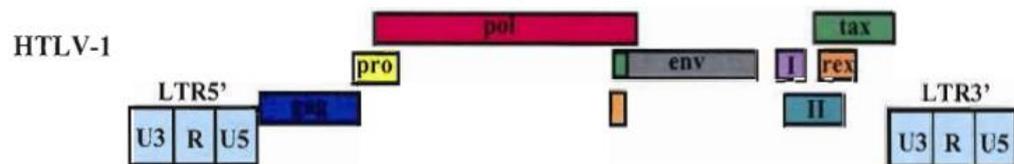


Figure 15: génome et structure de HTLV-1 (Halin, 2009).

III.12.3.2.Cycle virale

Au cours du cycle réplcatif du virus, le génome ARN passe par une étape d'ADN double brin, grâce à sa transcriptase inverse, qui est ensuite importé et intégré dans la chromatine cellulaire, donnant alors naissance au provirus comme tous les autres rétrovirus.

Les protéines d'HTLV-1 sont synthétisées à partir de plusieurs types d'ARNm, épissés ou non, contenant parfois différents cadres ouverts de lecture. Ces mécanismes sont à l'origine de la diversité protéique du virus, observée malgré la taille limitée de son génome. (Kannian et Green, 2010).

III.12.3.3.Tropisme

Le tropisme cellulaire du virus HTLV-1 in vitro est assez vaste, alors qu'au contraire in vivo se sont préférentiellement les lymphocytes T CD4+ qui sont infectés.

Les lymphocytes T CD8+, plus particulièrement ceux qui sont spécifiques des antigènes d'HTLV-1, ont également été décrits comme étant infectés par le virus in vivo, constituant donc un réservoir viral supplémentaire (Hanon et al., 2000)(Nagai et al., 2001).

III.12.3.4.Mécanisme d'oncogenèse

Le mécanisme précis n'est pas encore bien défini, mais des études proposent que Tax engendre des dérégulations au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel chez les cellules lymphocytaires infectées (Feuer and Green, 2005).

III.12.4.Transmission

Le virus HTLV-1, et l'ensemble des virus HTLV, se transmettent assez difficilement dans les populations humaines et nécessitent, avant tout, des contacts répétés (Gessain, 2011). Trois principaux modes de transmission ont été répertoriés pour ces rétrovirus (figure 16).

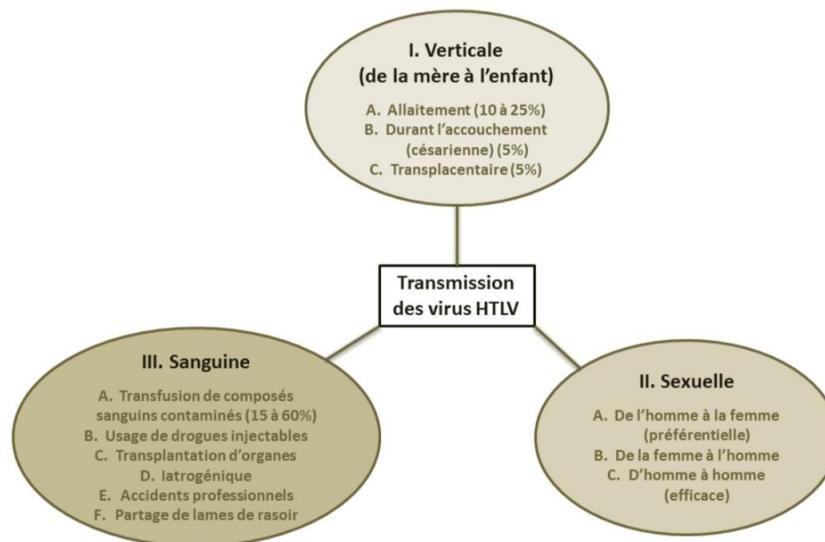


Figure 16 : Les principaux modes de transmission des virus HTLV.

La mise en place de moyens de détection et de prévention ciblant ces différents modes de transmission des HTLV est donc essentielle pour limiter leurs propagations à travers le monde et tenter d'endiguer l'infection.

III.12.5. Evolution épidémiologique

III.12.5.1 Répartition géographique

Du point de vue épidémiologique, le virus T lymphotrope humain de type 1 se caractérise par sa distribution géographique. En effet, ce n'est pas un virus ubiquitaire puisqu'il existe des foyers de forte endémie, souvent localisés à proximité de zones où le virus n'est quasiment pas présent (figure 17).

Dans ces régions endémiques, la séroprévalence est de plus de 2% parmi la population adulte et peut atteindre 20 à 40% chez des personnes de plus de 50 ans, appartenant à certains groupes spécifiques (Gessain et Cassar, 2012).

Les principaux foyers de forte endémie HTLV-1 sont situés dans le Sud du Japon, dans la région Caraïbe et ses alentours, en Amérique centrale et du Sud, notamment en Colombie en Guyane française, mais également en Afrique intertropicale, comme dans le Sud du Gabon, ainsi que dans certaines régions du Moyen-Orient, comme le Nord-Est de l'Iran (figure 17).



Figure 17 : distribution géographique de l'infection par htlv-1 dans le monde.

Par ailleurs, des foyers isolés d'infection se trouvent dans quelques régions d'Australo- Mélanésie, notamment parmi les Aborigènes, ainsi qu'en Amérique du nord et en Europe, comme par exemple en France, où l'infection par HTLV-1 se limite à des personnes venant de foyers endémiques ou à des consommateurs de drogues injectables. La Roumanie

semble, à l'heure actuelle, être le seul foyer endémique en Europe (Paun et al., 1994)(Veelken et al., 1996).

III.12.5.2.Age et sexe des animaux affectés

L'infection par HTLV-1 se caractérise par l'augmentation progressive de la séroprévalence avec l'âge, surtout chez les femmes après 30-40 ans, dans les zones de forte endémie (Goncalves et al., 2010).

L'infection par HTLV-1 se caractérise, en outre, par l'augmentation progressive de la séroprévalence avec l'âge, plus chez les femmes que chez les hommes, et ce quel que soit leur environnement socio-économique ou culturel (Goncalves et al., 2010 ; Gessain et Cassar, 2012).

III.12.6.Diagnostic

Le diagnostic de l'infection par HTLV repose soit sur la détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines virales (réalisable en routine), soit sur la mise e évidence directe du virus ou de ses composants (effectuée plus particulièrement dans des laboratoires spécialisés) (Gessain, 2011).

En ce qui concerne le diagnostic sérologique, il est constitué de deux étapes complémentaires .une étape de dépistage des anticorps d'une part et une étape de confirmation des résultats d'autre part. Ce diagnostic est également complété par la différenciation sérologique des anticorps dirigés contre les virus HTLV-1 ou HTLV-2

Concernant le dépistage, la technique immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est la plus employée, en raison de sa sensibilité et de sa spécificité. Une étude a toutefois montré qu'il était préférable d'effectuer des analyses avec deux types de kits ELISA différents, afin de s'assurer de la validité du diagnostic (Verdonck et al., 2009).

III.12.7.Prophylaxie

L'identification des principales voies de transmission des HTLV a permis de mettre en place différentes méthodes de prévention efficaces.

- ✓ L'arrêt ou la diminution de la durée d'allaitement des enfants nés de mères diagnostiquées HTLV séropositives est l'une des mesures phares dans la prévention de la transmission verticale du virus. Elle est appliquée dans plusieurs zones endémiques,

comme le Japon, ainsi que dans certains pays des Caraïbes et d'Amérique du Sud (Hino, 2011).

- ✓ La prévention de la transmission des HTLV par contacts sexuels passe avant tout par l'utilisation de préservatifs, comme pour toute autre maladie sexuellement transmissible (Paiva and Casseb, 2014).
- ✓ Le risque de contamination par voie sanguine, notamment lors de transfusions, a été fortement diminué grâce à l'instauration du dépistage systématique des donneurs de sang (Laperche et al., 2015).
- ✓ Concernant la transmission par voie intraveineuse chez les toxicomanes, l'information des usagers et la mise à leur disposition de seringues à usage unique sont pour l'instant les seuls moyens de prévention efficaces existants.

Du fait de l'absence de vaccin contre les virus HTLV, les méthodes de prévention constituent actuellement les meilleures solutions pour lutter contre ces infections (Gutiérrez et al.2014).

III.13.Virus du sarcome dermique du doré (*walley dermal sacroma virus*) (WDSV)

III.13.1.Historique

La maladie causée par ce virus a été signalée pour la première fois par Walker en 1969 sur des dorés prélevés dans le lac Oneida, dans l'État de New York, et a été signalée ailleurs en Amérique du Nord. Plus de 27 % des dorés sont atteints de WDS chaque année dans le lac Oneida (Walker, 1969 ; Yamamoto ,1967 ; Yamamoto ,1985). Ce rétrovirus provenant de sarcome dermique du doré jaune (WDS)(Figure 18) et leur séquence a été déterminée (Holzschu, 1995 ; LaPierre, 1999 ; Rovnak et al, 2007).



Figure18 : le sarcome dermique du doré

III.13.2.Définition

C'est un rétrovirus de type C du genre *Epsilonrétroviruses* (Coffin et al, 2021).

qui provoque l'apparition de sarcomes dermiques, qui se forment à la surface des dorés adultes à l'automne et au printemps (Leong, 2008).

III.13.3.Etiopathogénie

III.13.3.1.Organisation de génome

La première séquence complète de nucléotides d'un isolat a été obtenue en 1995 et est avérée contenir au moins trois gènes (orf- A, -B et -C) en plus de gag-pol- env, (Holzschu et al, 1997).

Le génome de ce virus (13,2 kbp) était plus grand que tous les autres rétrovirus connus à l'époque. L'analyse de la séquence a indiqué que le WDSV contenait trois cadres de lecture ouverts supplémentaires : ORF C à l'extrémité 5', ORF A et ORF B à l'extrémité 3'.

L'ORF A code pour un homologue de la D-cycline (cycline rétrovirale) qui se trouve dans le noyau des cellules

L'ORF C code pour une protéine cytoplasmique qui cible les mitochondries et est associée à l'apoptose. Elle est exprimée dans les tumeurs en régression lorsque l'ARN viral complet est synthétisé

La fonction de la protéine codée par l'ORF B, qui est éloignée de l'ORF A, reste inconnue (Leong , 2008).

III.13.3.2.Mécanisme oncogène

Le WDSV est exceptionnel parmi les modèles de virus tumoraux car il a intégré la tumorigénèse et la régression tumorale dans son cycle de vie et coordonne ces processus avec le frai saisonnier du doré jaune.

L'organisation complexe du génome de WDSV est différent de celle des rétrovirus mammaliens et aviaires connus. Elle s'est avérée contenir au moins trois gènes (orf- A, -B et -C) en plus de gag-pol-env. Ces gènes supplémentaires seraient impliqués dans la régulation de l'expression des gènes viraux et peut-être aussi dans la transformation oncogène (Burmeister, 2001).

III.13.4.Transmission

La transmission du WDSV dans la nature se fait par contact avec de l'eau contenant le virus infectieux ou par contact direct avec le doré jaune pendant le frai de printemps, une

période où l'expression du virus dans les tumeurs est abondante et où les poissons se rassemblent en grand nombre (Bowser, 1999).

III.13.5. Signes cliniques

Les tumeurs sont bénignes et ne forment apparemment pas de métastases. Il est intéressant de noter qu'elles croissent et régressent de manière saisonnière, ce qui suggère que le virus dépend fortement des changements endocriniens ou immunologiques de l'hôte lors de l'adaptation aux différentes températures de l'eau (Holzschu et al, 1997).

III.13.6. Lésion

Il provoque des lésions cutanées multifocales ressemblant à des verrues chez le doré jaune d'Amérique du Nord (*Stizostedion vitreum*) (Burmeister, 2001).

III.13.7. Evolution épidémiologique

Les études épidémiologiques suggèrent que le processus se produit une fois au cours de la vie de l'hôte, ce qui indique que les poissons sont résistants au développement de tumeurs les années suivantes (Rovnak et Quackenbush, 2010).

Des études menées à la station piscicole du lac Oneida de 1995 à 2003 sur la prévalence du WDS dans différentes classes d'âge de doré jaune ont indiqué que les poissons ne développent des tumeurs que pendant une saison et restent exempts de tumeurs les années suivantes, ce qui implique un rôle de la réponse immunitaire dans la régression des tumeurs (Holzschu, 1998)

L'incidence des tumeurs varie fortement d'une saison à l'autre, la prévalence étant élevée au printemps et à l'automne, mais faible en été. Une réponse inflammatoire est associée aux lésions, ce qui suggère que l'immunité de l'hôte peut jouer un rôle dans le développement et la régression des tumeurs (Gregory, 2000).

Discussion

Discussion

Les cellules tumorales se distinguent des cellules normales par leur morphologie et leur mode de croissance modifié. Ces propriétés sont déterminées génétiquement. Les cellules tumorales peuvent différer des cellules normales par la taille et l'aspect de leurs structures nucléaires et cytoplasmiques. Certains virus à ADN et à ARN sont capables d'induire des tumeurs chez les animaux ; on dit qu'ils sont oncogènes. Les virus tumoraux à ARN appartiennent tous au groupe des rétrovirus.

La famille des *Retroviridae* comporte de nombreux virus oncogènes responsables de cancers chez l'homme ou l'animal. La famille de ces virus à ARN est subdivisée en sept genres, les alpha, bêta, delta, gamma et epsilon rétrovirus (Monot, 2015).

Le *deltarétrovirus* infectant l'homme HTLV-1 (Human T Lymphotropic Virus type 1) induit des leucémies lymphoïdes T de l'adulte ou ATLL (Adult T-cell Leukemia and Lymphoma). Le processus par lequel une infection par les rétrovirus HTLV-1 mène à la transformation des lymphocytes T implique assurément la protéine Tax (Feuer and Green, 2005). Le mécanisme précis n'est pas encore bien défini, mais des études proposent que Tax engendre des dérégulations au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel chez les cellules lymphocytaires infectées. La différence de pathogénicité chez les patients infectés par HTLV-1 pourrait être attribuable à la variation dans la constitution protéique de Tax (Feuer and Green, 2005). Tax module l'expression des gènes et des facteurs de transcription cellulaires comme des facteurs de réponse au sérum (SRF) et NF- κ B. Par exemple, Tax active les facteurs de transcription de la famille NF- κ B au niveau du cytoplasme et du noyau, ce qui engendre l'expression de gènes dont le promoteur contient ce motif. Il s'ensuit la transcription de gènes comme l'interleukine-2 (IL-2), le récepteur α de l'interleukine-2, l'interleukine-3 (IL-3) ainsi qu'une variété de gènes y compris des proto-oncogènes comme c-Fos (Feuer and Green, 2005). La protéine Tax interagit également avec plusieurs protéines de la cellule hôte, ce qui dérégule le cycle cellulaire, la stabilité et la réparation de l'ADN. En effet, des études ont démontré que Tax a l'habileté d'induire le passage du cycle cellulaire de la phase G1 à S, en plus de perturber la transition de la phase G2 à M, ce qui explique la présence de cellules lymphocytaires contenant plusieurs noyaux chez les patients leucémiques (Jin et al., 1998). La protéine Tax intervient également dans la stabilité de l'ADN puisqu'elle réprime la transcription de l'enzyme qui ajoute des séquences nucléotidiques répétées aux extrémités des chromosomes: la télomérase (Gabet et al., 2003).

Dans le même ordre d'idée, Tax altère l'intégrité de l'ADN en interférant avec différents mécanismes de réparation de l'ADN tels que : BER (base excision repair), NER (nucleotide excision repair), MMR (mismatch 16 repair) et DSBR (DNA double-strand break repair). En effet, l'expression de plusieurs facteurs impliqués dans ces mécanismes, incluant l'ADNpolymérase et PCNA (proliferating œil nuclear antigen) est modulée par l'action de Tax, résultant une augmentation de la fréquence des mutations cellulaires (Miyake et al., 1999 ; Lemoine et al., 2000; Marriott and Semmes, 2005;).

De nombreux rétrovirus oncogènes sont présents chez les animaux.

ALV (Avian Leukosis Virus) et RSV sont deux *alpharétrovirus* infectant les poulets et induisant respectivement des leucoses lymphoïdes et des sarcomes (Monot, 2015).

Pour l'ALV, le mécanisme le plus probable reste l'initiation de la LTR droite mais elle pourrait s'effectuer dans la LTR gauche d'un provirus défectueux avec épissage du reste des séquences virales. De nombreux virus défectifs sont présents dans les tumeurs ; il se peut qu'ils jouent un rôle dans l'oncogenèse. Par exemple, les cellules tumorales contenant des provirus largement défectifs n'auraient pas d'antigènes viraux exprimés à leur surface et échapperaient ainsi à tout contrôle du système immunitaire ou bien il serait important que la LTR gauche soit transcriptionnellement inactive pour que l'initiation du promoteur droit soit possible. Ce mécanisme explique l'absence de gène transformant chez ALV et la longue période de latence avant l'apparition de la leucémie (Oskarsson et al, 1980, Monot, 2015).

Le rétrovirus RSV (Rous Sarcoma Virus) est le prototype des rétrovirus porteurs d'oncogène d'origine cellulaire. Peyton Rous découvre en 1911 le virus RSV par la transplantation de broyats de sarcomes musculaires de poulet sains à des poulets naïfs mettant ainsi en évidence un agent transmissible à l'origine des tumeurs. En 1958, il est établi que RSV est capable de transformer des cellules créant ainsi des foyers de transformation (Temin et Rubin, 1958.)

Les *bêtarétrovirus* infectent et induisent des cancers chez les souris et les petits ruminants.

Le MMTV induit des adénocarcinomes mammaires chez la souris. La transmission de MMTV se réalise par le lait infecté d'une mère à ses nouveaux nés, MMTV se retrouve alors dans les plaques de Peyer où il infecte les lymphocytes B. Cette infection initiale est suivie d'une forte stimulation et prolifération des lymphocytes T due à l'expression du super

antigène codé par le gène viral *sag* (Acha-Orbea et al, 1995). En effet, un super antigène a pour caractéristique d'interagir simultanément avec les protéines du CMH de classe II (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et le domaine variable de la chaîne β du récepteur des lymphocytes T ou TCR (T-Cell Receptor), entraînant l'activation des lymphocytes T portant cette chaîne $V\beta$. Cette stimulation des lymphocytes T induit la prolifération de lymphocytes B, amplifiant le réservoir de cellules infectées. A plus long terme, la stimulation entraîne la délétion clonale des lymphocytes T. Les lymphocytes B infectés transmettent à leur tour le virus aux cellules épithéliales de la glande mammaire. Lors de la période de lactation d'une souris infectée, la production virale est induite en grande quantité en réponse aux hormones stéroïdes fortement présentes pendant cette période, le LTR de MMTV étant activé par ces hormones. Cette augmentation de l'expression du virus provoque de nouveaux et nombreux événements d'intégration du provirus, augmentant les chances d'une insertion près d'un proto-oncogène. Ainsi le développement de la tumeur est dû à l'insertion du provirus proche des gènes *wnt1* à 3 (wingless-type integration site family member 1-3) (Matsuzawa, et al 1995). Les protooncogènes cellulaires *wtn* coderaient ainsi des facteurs de croissance qui ne sont normalement pas produit dans le tissu mammaire. Le LTR active la transcription de ces proto-oncogènes (par une action transactivatrice en réponse à sa propre activation par des glucocorticoïdes) entraînant la formation de la tumeur (Coffin, et al 1997).

Le JSRV et l'ENTV induisent des adénocarcinomes pulmonaires et de l'épithélium nasal chez le mouton et la chèvre. La découverte des capacités de la protéine d'enveloppe du JSRV et l'ENTV (transformation de cellules en culture et développement de tumeurs *in vivo*) (Verwoerd et al, 1980 ; Hofacre et al, 2010) associée à la rapidité avec laquelle le JSRV et ENTV induit une APO ou ENA permettent de les classer parmi les rétrovirus à fort potentiel transformant. Ses particularités résident dans le fait que ses pouvoirs sont liés non pas à un produit d'oncogène dérivé des cellules hôtes, comme pour la plupart des virus de ce groupe, mais à une de ses protéines de structure (Mugnier, 2017).

Le *deltarétrovirus* BLV induit des leucémies chez les bovins (Monot, 2015). C'est l'ARNm doublement épissé qui joue un rôle majeur dans la leucémogénèse et la régulation de l'expression virale. Après l'infection et pendant la période de latence, l'expression virale reste bloquée au stade de transcription. L'hybridation *in situ* n'a révélé qu'une très faible expression d'ARN viral dans la majorité des cellules. Cette répression paraît très importante

pour permettre au virus d'échapper au système immunitaire de l'hôte et par la suite, seule une toute petite portion des animaux infectés développe rapidement une maladie au stade terminal. Le BLV infecte non spécifiquement des cellules dont certaines vont par la suite être immortalisées par la protéine Tax. Comme indiqué précédemment, il est fort probable que Tax n'agisse que sur les cellules B CD5⁺ IgM⁺. Il s'en suit une prolifération polyclonale. Nous rappelons que la protéine Tax ne possède pas la capacité de transformer les cellules. Or pour qu'un lymphome se développe, une transformation maligne doit avoir lieu. Ainsi l'infection par le BLV ne semble pas suffire pour induire une leucémogénèse. Elle doit s'accompagner d'évènements annexes tels que des mutations génétiques. C'est le cas par exemple des mutations de p53 (gène suppresseur de tumeur) dont la protéine joue un rôle déterminant dans la transduction du signal entre l'ADN endommagé et les gènes de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. En effet, dans la moitié des cas de tumeurs solides induites par le BLV et dans les trois quarts des lymphomes des cellules B dus à ce même virus, une mutation de p53 est retrouvée alors qu'elle n'est jamais présente chez les bovins non infectés. Ceci indique que certaines mutations altèrent la fonction de la p53 bovine intervenant ainsi dans le développement d'un lymphome. Le BoLA (Bovine leukocyte antigen) joue un rôle majeur dans l'absence de réponse immunitaire de l'hôte. Des mutations de ce gène semblent influencer la résistance et la susceptibilité à différentes infections.

Pour finir, il a été montré chez des ovins infectés expérimentalement par le BLV qu'un certain allèle du gène TNF- α (TNF- α -824G) était beaucoup plus fréquent chez ceux présentant un lymphome que chez les animaux asymptomatiques. Cet allèle est associé à une activité de transcription plus faible de la région promotrice de TNF- α . Ce polymorphisme doit participer au moins en partie à la progression du lymphome induit par le BLV (Aida et al, 2013).

Parmi les *deltarétrovirus* chez les animaux aussi, Virus de la leucémie simienne à cellules T (*Simian T-Cell Leukemia Virus*) (STLV). Il a été démontré que le virus infecte à la fois les cellules CD4⁺ et CD8⁺, avec des charges provirales significativement plus élevées dans les cellules CD4⁺ (Souquiere et al., 2009). Bien que le STLV-1 soit clairement associé à une maladie lymphoproliférative, le mécanisme impliqué n'est pas complètement compris. Le produit du gène tax stimule la transcription de l'ARNm viral en agissant sur la longue répétition terminale 5' (LTR) et est fortement conservé parmi tous les isolats STLV/HTLV, ce qui suggère un rôle fondamental dans la réplication virale et la pathogénèse de la maladie (Sakesena et al., 1994). En plus de stimuler la 5' LTR, la taxe peut activer les gènes de l'hôte

responsables du contrôle de la prolifération des cellules T, y compris c-fos, c-sis, l'interleukine-2 (IL-2), l'IL-2r et le GM-CSF, conduisant ainsi à l'expansion des cellules T polyclonales. Il est postulé que des événements secondaires sont nécessaires à la transformation néoplasique monoclonale. L'intégration monoclonale du STLV-1 a été démontrée chez des singes verts africains atteints de lymphome non hodgkinien et de maladie lymphoproliférative pré-néoplastique (Tsujiimoto et al., 1987). Cette intégration est considérée comme une preuve définitive du rôle étiologique du PTLV dans la lymphomagénèse. La co-infection avec d'autres agents viraux tels que le SIV ou les virus de type Epstein-Barr peut favoriser la transformation néoplasique (Voevodin et al., 1985 ; Traina-Dorge et al., 1992)

Les *gammaretrovirus* sont responsables du développement de la leucémie et du lymphome chez certaines espèces comme Chat FeLV (*Feline Leukemia Virus*), Les Souris MuLV (*Murine Leukemia Virus*), le Koala KORV-B (*Koala Retrovirus B*), et le Gibbon GALV (*Gibbon Ape Leukemia Virus*).

L'infection par le FeLV est nécessaire mais non suffisante pour l'oncogénèse. L'analyse de l'intégration de son génome a révélé que le site était aléatoire dans les cellules infectées mais non tumorales alors qu'il était identique dans toutes les cellules tumorales. La tumeur est dite clonale, c'est-à-dire issue d'une même cellule (Mugnier, 2017).

Le premier mécanisme par lequel le FeLV entraîne le développement de tumeurs est la mutation insertionnelle. C'est-à-dire que son génome est inséré dans le génome cellulaire à proximité d'un proto-oncogène qui va être activé par les séquences promotrices et amplificatrices des LTRs du provirus. Différents sites d'intégration du FeLV, liés à des lymphomes, ont été identifiés (Hartmann, 2012). Le mieux connu est celui à proximité de c-Myc dont le produit est un promoteur essentiel de la croissance cellulaire. Mais il en existe de nombreux autres comme bmi-1, fit-1 et pim-1 (des collaborateurs de myc), flvi-1 (qui semble lui aussi associé à l'induction de lymphome d'un type particulier) (Levesque, 1990).

Les *gammaretrovirus* murins (MuLVs) ont une biologie complexe impliquant des formes exogènes et endogènes. Les virus endogènes sont généralement défectueux et incapables de se répliquer seuls sans l'aide d'un virus de la leucémie murine compétent pour la réplication (virus auxiliaire). Les souches exogènes du virus de la leucémie murine sont généralement des virus à transformation chronique (lente), induisant des tumeurs avec de longues périodes de latence. Cependant, la recombinaison de virus exogènes avec des séquences endogènes du virus de la leucémie murine chez les souris transforme le en

oncovirus à action rapide et à courte période de latence. L'oncogenèse semble généralement le résultat d'une mutagenèse insertionnelle (insertion à proximité et activation d'un proto-oncogène cellulaire) (Fenner et al, 2017).

Le premier isolat du GaLV a été obtenu à partir d'une lignée de cellules lymphoïdes appelée UCD-144 (alternativement MLA-144) de l'un des animaux leucémiques. Son mode d'action oncogène n'est pas entièrement connu (Burmeister, 2001) mais des études sur le gène transformant du sarcomavirus simien (sis) dérivé d'un ensemble de séquences d'ADN cellulaire conservées a été réalisées. Ce gène sis provient d'un singe laineux infecté naturellement par le virus de la leucémie du singe gibbon (Fenyö et Wahren, 1983).

Et enfin pour les *gammaretrovirus*, le Virus de la réticuloendothéliose (REV) qui peut occasionnellement provoquer des maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules B chez les poulets infectés, par le biais du mécanisme d'insertion du promoteur/enrichisseur. Le virus doit son nom à la néoplasie aiguë des cellules du réticulum (réticuloendothéliose), c'est-à-dire à la prolifération néoplasique des cellules réticuloendothéliales causée par la souche T génétiquement défectueuse du REV portant l'oncogène v-rel (Payne, 2000).

Les *epsilon*rétrovirus WDSV et WEHV provoquent des cancers cutanés chez les poissons. Le WDSV est exceptionnel parmi les modèles de virus tumoraux car il a intégré la tumorigenèse et la régression tumorale dans son cycle de vie et coordonne ces processus avec le frai saisonnier du doré jaune. Après l'infection par le WDSV, il y a une période d'expression virale restreinte, associée à la progression de la tumeur, suivie d'un passage à une production virale manifeste et à une régression de la tumeur. Le sarcome entièrement développé, avec ses niveaux élevés de virus associés aux cellules, sert de vaisseau pour la transmission du virus dans la mesure où la masse tumorale est rejetée dans l'eau environnante au cours d'une période de contact maximal entre les poissons. Cette étape finale permet la transmission efficace du virus à des animaux naïfs dans un environnement aquatique. Les études épidémiologiques suggèrent que le processus se produit une fois au cours de la vie de l'hôte, ce qui indique que les poissons sont résistants au développement de tumeurs les années suivantes (Rovnak et Quackenbush, 2010).

Conclusion

La famille des *Rétroviridae* comporte de nombreux virus oncogènes responsables de cancers chez l'homme et l'animal. C'est pour leurs effets oncogènes que les rétrovirus ont été étudiés en premier lieu. En effet, ces rétrovirus interviennent dans le contrôle de la prolifération cellulaire dont la dérégulation peut provoquer un cancer.

Les virus oncogènes sont appartenent aux genres alpha, bêta, delta, gamma et epsilon rétrovirus. Les *deltarétrovirus* infectant l'homme et les animaux sont induits des leucémies et des lymphomes. L'ALV et le RSV sont deux *alpharétrovirus* infectant les poulets et induisant respectivement des leucoses lymphoïdes et des sarcomes. Les *bêtarétrovirus* infectent et induisent des cancers chez les souris et les petits ruminants. Le MMTV induit des adénocarcinomes mammaires chez la souris et le JSRV et l'ENTV, des adénocarcinomes pulmonaires et de l'épithélium nasal chez le mouton et la chèvre respectivement. Les *gammarétrovirus* peuvent provoquer de leucémie chez le chat, la souris, le gibbon et le koala. Et en fin les *epsilonrétrovirus* WDSV et WEHV qui provoquent des cancers cutanés chez les poissons.

Nous venons de présenter trois mécanismes différents d'oncogenèse chez les rétrovirus

- Le rétrovirus peut avoir intégré un oncogène cellulaire dans son génome, comme le cas du RSV. Suite à une infection, celui-ci est exprimé de façon constitutive et entraîne le dérèglement et la transformation des cellules hôtes ;
- Le rétrovirus peut générer des mutagénèses insertionnelles, comme le cas du MuLV chez la souris ou de l'ALV chez les aviaires. Il s'intègre à proximité d'un proto-oncogène cellulaire, et entraîne ainsi la dérégulation de son expression menant à la transformation cellulaire ;
- L'expression d'une des protéines du rétrovirus peut aussi, dans certains cas, altérer des facteurs de l'hôte impliqués dans le contrôle de la division cellulaire, de la réparation ou dans l'apoptose. Menant, là-aussi, à la transformation de la cellule telle que les protéines Env ou Tax.

Les études menées sur les rétrovirus oncogène ont permis la description d'oncogènes viraux dans le génome des rétrovirus et d'oncogènes analogues dans le génome cellulaire, la découverte des gènes cellulaires suppresseurs de tumeurs, en particulier la mise en évidence

du gène P53 codant et surtout l'identification de la transcriptase inverse. Cela permettant au rétrovirus d'être utilisé comme vecteurs de transfert de gènes, que ce soit à des fins académiques, de thérapie génique ou de vaccination, entre autres, avec un impact majeur dans le domaine de la recherche fondamentale et médicale surtout dans la thérapie anti-cancéreuse.

Recommandations

Surtout à cause de ses capacité d'intégré dans le génome cellulaire. Les études approfondies sur les rétrovirus sont nécessaires dans divers domaines de la biologie et de la médecine :

- ✓ notamment sur la génétique moléculaire ;
- ✓ sur l'étude du contrôle de la croissance cellulaire et de la carcinogenèse
- ✓ et sur la biotechnologie et ainsi le concept d'information génétique

Liste de références

- **Acha-Orbea, H., Et H. R. Macdonald. (1995)** Superantigens of mouse mammary tumor virus. *Annu Rev Immunol* 13:459-86.
- **Aida Y, Murakami H, Takahashi M, Takeshima Sn (2013).** Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. *Frontiers in microbiology*, 4, 328.
- **Andrew D. Miller IN . (2012)**. Neoplasia and Proliferative Disorders of Nonhuman Primates . in *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition)*, American College of Laboratory Animal Medicin Volume 2 Diseases , 325-356.
- **Arpin-André, C., Laverdure, S., Barbeau, B., Gross, A., And Mesnard, J.-M. (2014).**Construction of a reporter vector for analysis of bidirectional transcriptional activity of retrovirus LTR. *Plasmid* 74, 45–51.
- **Bamford, D., & Zuckerman, M. (2021).** *Encyclopedia of Virology*. Academic Press.
- **Bamford, D., & Zuckerman, M. (2021).** *Encyclopedia of Virology*. Academic Press.
- **Baychelier, P.(1994).** Leucogen: un exemple de vaccin sous-unité. In: *Biotechnologies du diagnostic et de la prévention des maladies animales*. Ed. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext. Paris. 205-208.
- **Beemon N, (2008).** Retroviruses of Birds. in *Encyclopedia of Virology (Third Edition)* 455-459.
- **Belalmi, N. E. H., Sid, N., Bennoune, O., Ouhida, S., De Las Heras, M., & Leroux, C. (2020).** Evidence of jaagsiekte sheep retrovirus-induced pulmonary adenocarcinoma in Ouled Djellal breed sheep in Algeria. In *Veterinary Research Forum (Vol. 11, No. 1, p. 93)*. Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
- **Biggar, R. J., Ng, J., Kim, N., Hisada, M., Li, H. C., Cranston, B., ... & Maloney, E. M. (2006).** Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *Journal of Infectious Diseases*, 193(2), 277-282.
- **Bolin L., Ahmad S, Levy L.(2011)** The surface glycoprotein of a natural feline leukemia subgroup A variant, FeL V-945, as a determinant of disease outcome. *Vet Immunol Immunopathology*.;143: 221-2..
- **Bowser Pr, Wooster Ga, Getchell Rg. (1999).**Transmission of walleye dermal sarcoma and lymphocystis via waterborne exposure. *J Aquat Anim Health*.;11:158–161.
- **Burmeister, T. (2001).** Oncogenic retroviruses in animals and humans. *Reviews in medical virology*, 11(6), 369-380.
- **Callahan, R And Smith, G. H. (2000).** MMTV-induced mammary tumorigenesis: gene discovery, progression to malignancy and cellular pathways. *Oncogene*. 19: 992-1001.
- **Camy, M. (1955).** Papillome granuleux des cavités nasales du mouton. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 108(1), 31-34.
- **Caporale, M., Centorame, P., Giovannini, A., Sacchini, F., Di Ventura, M., De Las Heras, M., & Palmarini, M. (2005).** Infection of lung epithelial cells and induction of pulmonary adenocarcinoma is not the most common outcome of naturally occurring JSRV infection during the commercial lifespan of sheep. *Virology*, 338(1), 144-153.
- **Charray, J., Aman, N., & Tanoh, K. G. (1985).** Note sur une enzootie d'adénocarcinome de la muqueuse pituitaire chez des brebis Djalonné.
- **Chavance, M., Fréry, N., Valette, I., Monplaisir, N., And Schaffar, L. (1989).** Cohort effect of HTLV-I seroprevalence in southern Japan. *Lancet* 2, 1337.

- **Chinchar, V. G. (2000).** Ecology of viruses of cold-blooded vertebrates. In *Viral ecology* (pp. 413-445). Academic Press.
- **Christophe . T , Geneviève .C, Caroline . L , Pascal . L (2005)** JSRV (Jaagsiekte Sheep
- **Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. (1997.)** The Interactions of Retroviruses and their Hosts. In Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE (ed), *Retroviruses*, Cold Spring Harbor (NY).
- **Coffin, J. M., J. F. Hughes, Et H. E. Varmus. (1997).** *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
- **Coffin, J., Blomberg, J., Fan, H., Gifford, R., Hatzioannou, T., Lindemann, D., ... & Consortium, I. R. (2021).** ICTV Virus Taxonomy Profile: Retroviridae 2021. *The Journal of general virology*, 102(12).
- **Côté, M., Zheng, Y. M., Li, K., Xiang, S. H., Albritton, L. M., & Liu, S. L. (2012).** Critical role of leucine-valine change in distinct low pH requirements for membrane fusion between two related retrovirus envelopes. *Journal of Biological Chemistry*, 287(10), 7640-7651.
- **Courgnaud, V., Van Dooren, S., Liegeois, F., Pourrut, X., Abela, B., Loul, S., ... & Peeters, M. (2004).** Simian T-cell leukemia virus (STLV) infection in wild primate populations in Cameroon: evidence for dual STLV type 1 and type 3 infection in agile mangabeys (*Cercocebus agilis*). *Journal of virology*, 78(9), 4700-4709.
- **Cousens C, Thonur L, Imlach S, Crawford J, Sales J, Griffiths Dj. (2009.)** Jaagsiekte sheep retrovirus is present at high concentration in lung fluid produced by ovine pulmonary adenocarcinoma-affected sheep and can survive for several weeks at ambient temperatures. *Res Vet Sci* 87:154-156.
- **Cousens, C. ; Minguijón, E. ; Dalziel, R.G. ; Ortín, A. ; García, M. ; Park, J. ; González, L. ; Sharp, J.M. ; De Las Heras, M.(1999).** Completesequense of enzootic nasal tumour virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumours of sheep. *J. Virol.*, 73, 3986-3993.
- **D'offay, J. M., Eberle, R., Sucol, Y., Schoelkopf, L., White, M. A., Valentine, B. D., White, G. L., & Lerche, N. W. (2007).** Transmission dynamics of simian T-lymphotropic virus type 1 (STLV1) in a baboon breeding colony: predominance of female-to-female transmission. *Comp. Med.*, 57, 105-114.
- **De Las Heras, M. ; De Martino, A. ; Borobia, M. ; Ortín, A. ; Alvarez, R. ; Borderías, L. ; Gimenez-Más, J.A.(2014)** Les tumeurs solitaires associées au rétrovirus jaagsiekte chez le mouton sont hétérogènes et contiennent des cellules exprimant des marqueurs identifiant les cellules progénitrices dans la réparation du poumon . *J. Comp. Cathol.*, 150, 138-147.
- **De Las Heras, M. ; González, L. ; Sharp, J.M. (2003) .** Pathologie de l'adénocarcinome pulmonaire ovin. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*,
- **De Las Heras, M. ; González, L. ; Sharp, J.M.(2003)** Pathologie de l'adénocarcinome pulmonaire ovin. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 275, 25-54.
- **De Las Heras, M. ; Ortín, A. ; Cousens, C. ; Minguijón, E. ; Sharp, J.M.(2003)** Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep and goats. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 275, 201-223.
- **De las Heras, M., Borobia, M., & Ortín, A. (2021).** Neoplasia-associated wasting diseases with economic relevance in the sheep industry. *Animals*, 11(2), 381.
- **De Las Heras, M., De Jalon, J.G., Balaguer, L., Marin, J.G., Badiola, J.J. (1985).** Tumor intranasal enzootico en la cabra. *Med. Vet*, 2, 281-290.
- **Demartini, J.C. ; Bishop, J.V. ; Allen, T.E. ; Jassim, A. ; De Las Heras, M. ; Voelker, D.R. ; Carlson, J.O. (2001)** Le clone proviral du rétrovirus du mouton Jaagsiekte

JSRVJS7, dérivé de la lignée cellulaire de tumeur pulmonaire JS7, induit un carcinome pulmonaire ovin et est intégré dans le gène de la protéine A du surfactant . *J. Virol.*, 75, 4239-4246.

- **Fadly, A. M. And Nair, V. (2008).** Leukosis/sarcoma group. In: Diseases of Poultry, (Saif, Y. M., Glisson, J. R., McDougald, L. R., Nolan, L. K. and Swayne, D. E., eds.), 12th ed. Blackwell Publishing, 514568.
- **Fadly, A. M., Zavala, G. And Witter, R. L. (2008).** Reticuloendotheliosis. In: Diseases of Poultry, (Saif, Y. M., Glisson, J. R., McDougald, L. R., Nolan, L. K. and Swayne, D. E. eds.), 12th ed. Blackwell Publishing, 568588.
- **Fan, H., & Johnson, C. (2011).** Insertional oncogenesis by non-acute retroviruses: implications for gene therapy. *Viruses*, 3(4), 398-422.
- **Fehrenbach, H. (2001).** Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respiratory research*, 2, 1-20.
- **Fenner, F., Barthold, S. W., Swayne, D. E., & Winton, J. R. (2017).** Fenner's Veterinary Virology. Elsevier Academic Press.
- **Fenyö, E. M., & Wahren, B. (1983).** Viruses and tumours. In Textbook of Medical Virology (pp. 163-177). Butterworth-Heinemann.
- **Feuer, G., & Green, P. L. (2005).** Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene*, 24(39), 5996-6004.
- **Gabet, A. S., Gessain, A., & Wattel, E. (2003).** High simian T-cell leukemia virus type 1 proviral loads combined with genetic stability as a result of cell-associated provirus replication in naturally infected, asymptomatic monkeys. *Int. J. Cancer*, 107, 74e83.
- **Gallo R, Wong-Staal F, Montagnier L, Haseltine Wa, Yoshida M (1988) .** Nomenclature des gènes VIH/HTLV" . *Nature* 333 (6173): 504. Bibcode : Natur.333..504
- **GBD (2015)** Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015.
- **Gerstman (B.-B.). (1985)** — The epizootiology of feline Leukemia virus infection and its associated diseases. *Continuing Educ.*, , 7, 766-775.
- **Gessain, A. (2011).** Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique*, 104, 167-180.
- **Gessain, A., And Cassar, O. (2012).** Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front. Microbiol.* 3, 388.
- **Giadinis, N. D., Chaintarli, A., & Bojkovski, J. (2013).** Slow viral infections of small ruminants in Greece. *Veterinarski žurnal Republike Srpske*, 13(2), 101-108.
- **Gilden, R.V., Long, C.W., Hanson, M., Toni, R., Charman, H.P., Oroszlan, S., Miller, J.M., And Maaten, M.J.V.D. (1975).** Characteristics of the Major Internal Protein and RNA-Dependent DNA Polymerase of Bovine Leukaemia Virus. *J. Gen. Virol.* 29, 305–314.
- **Gillet, N., Florins, A., Boxus, M., Burteau, C., Nigro, A., Vandermeers, F., ... & Willems, L. (2007).** Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology*, 4(1), 1-32.
- **Goncalves, D.U., Proietti, F.A., Ribas, J.G.R., Araujo, M.G., Pinheiro, S.R., Guedes, A.C., And Carneiro-Proietti, A.B.F. (2010).** Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 577–589.
- **Grego E, De Meneghi D, Alvarez V, Benito AA, Minguignon E, Ortin A, Mattoni M, Moreno B, Perez De Villarreal M, Alberti A, Capucchio MT, Caporale M, Juste R,**

- Rosati S, De Las Heras M. (2008).** Colostrum and milk can transmit jaagsiekte retrovirus to lambs. *Vet Microbiol* 130:247-257.
- **Griffiths, D. J., Martineau, H. M., & Cousens, C. (2010).** Pathology and pathogenesis of ovine pulmonary adenocarcinoma. *Journal of comparative pathology*, 142(4), 260-283.
 - **Grinde, B., Cameron, C. E., Leis, J., Weber, I. T., Wlodawer, A., Burstein, H., & Skalka, A. M. (1992).** Analysis of substrate interactions of the Rous sarcoma virus wild type and mutant proteases and human immunodeficiency virus-1 protease using a set of systematically altered peptide substrates. *Journal of Biological Chemistry*, 267(14), 9491-9498.
 - **Günzburg, W. H. And Salmons, B. (1992).** Factors controlling the expression of mouse mammary tumor virus. *Biochem. J.* 283: 625-632.
 - **Günzburg, W. H. And Salmons, B. (1992).** Factors controlling the expression of mouse mammary tumor virus. *Biochem. J.* 283: 625-632.
 - **Gutiérrez, G., Rodríguez, S.M., De Brogniez, A., Gillet, N., Golime, R., Burny, A., Jaworski, J.-P., Alvarez, I., Vagnoni, L., Trono, K., Et Al. (2014).** Vaccination against β -retroviruses: the bovine leukemia virus paradigm. *Viruses* 6, 2416–2427.
 - **Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., & Horton, S. (2015).** Cancer: disease control priorities, (volume 3).
 - **Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
 - **Hanon, E., Stinchcombe, J.C., Saito, M., Asquith, B.E., Taylor, G.P., Tanaka, Y., Weber, J.N., Griffiths, G.M., And Bangham, C.R. (2000).** Fratricide among CD8(+) T lymphocytes naturally infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Immunity* 13, 657–664.
 - **Hartmann, K. (2012).** Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*, 4(11), 2684-2710.
 - **Hayami, M., Komuro, A., Nozawa, K., Shotake, T., Ishikawa, K., Yamamoto, K., Ishida, T., Honjo, S., & Hinuma, Y. (1984).** Prevalence of antibody to adult T-cell leukemia virus-associated antigens (ATLA) in Japanese monkeys and other non-human primates. *Int. J. Cancer*, 33, 179-183.
 - **Hayley Weston Murphy, William M. Switzer (2008)** . Gibbon ape leukemia virus (galv)/simian sarcoma virus (ssv) . in *Zoo and Wild Animal Medicine (Sixth Edition)*) 251-264.
 - **Hino, S. (2011).** Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 87, 152–166.
 - **Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K.I., Shirakawa, S., And Miyoshi, I. (1981).** Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78, 6476–6480.
 - **Hizi, A., & Herzog, E. (2015).** dUTPase: the frequently overlooked enzyme encoded by many retroviruses. *Retrovirology*, 12(1), 1-15.
 - **Hofacre, A., & Fan, H. (2010).** Jaagsiekte sheep retrovirus biology and oncogenesis. *Viruses*, 2(12), 2618-2648.
 - **Holzschu DL, Martineau D, Fodor Sk, Vogt Vm, Bowser Pr, Casey Jw. (1995)** Nucleotide sequence and protein analysis of a complex piscine retrovirus, walleye dermal sarcoma virus. *J Virol.*;69:5320–5331.
 - **Holzschu DL, Wooster Ga, Bowser Pr. (1998)** Experimental transmission of dermal sarcoma to the sauger *Stizostedion canadense*. *Dis Aquat Org.*;32:9–14.

- **Horton, S., & Gauvreau, C. L. (2015).** Cancer in low-and middle-income countries: an economic overview. *Cancer: disease control priorities*, 3, 263-80.
- **Hubbard, G. B., Mone, J. P., Allan, J. S., Davis, K. J., 3rd, Leland, M. M., Banks, P. M., & Smir, B. (1993).** Spontaneously generated non- Hodgkin's lymphoma in twenty-seven simian T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive baboons (*Papio* species). *Lab. Anim. Sci.*, 43, 301-309.
- **Ishikawa, K. I., Fukasawa, M., Tsujimoto, H., Else, J. G., Isahakai, M., Ubhi, N. K., Ishida, T., Takenaka, O., Kawamoto, Y., Spriatna, Y., Abe, K., & Yamamoto, K. (1987).** Serological survey and virus isolation of simian T-cell leukemia in their native countries. *Int. J. Cancer*, 40, 233-239.
- **Jarrett, O. (2003).** Strategies for successful FeLV vaccination. In: *Proceeding of the World Small Animal Veterinary Association, Bangkok, Thailand.* [on-line]. [http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6628&O=G](http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6628&O=Generic)
[eneric](http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6628&O=G).
- **Jin, L., Siritanaratkul, N., Emery, D. W., Richard, R. E., Kaushansky, K., Papayannopoulou, T., & Blau, C. A. (1998).** Targeted expansion of genetically modified bone marrow cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(14), 8093-8097.
- **Johnson E.S. (1994).** Poultry oncogenic retroviruses and humans. *Cancer Detect. Prev.*, 18, 9-30.
- **Kajiyama, W., Kashiwagi, S., Ikematsu, H., Hayashi, J., Nomura, H., And Okochi, K. (1986).** Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J. Infect. Dis.* 154, 851–857.
- **Kannian, P., And Green, P.L. (2010).** Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. *Viruses* 2, 2037–2077.
- **Karen L, Beemon N ,(2021)** Retroviruses of Birds . in *Encyclopedia of Virology (Fourth Edition)*, Academic press.
- **Laperche, S., Lefrère, J.-J., Morel, P., Pouchol, E., And Pozzetto, B. (2015).** [Blood transfusion: control of infectious risks]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 44, 189–199.
- **Lapierre LA, Holzschu DL, Bowser PR, Casey JW. (1999).** Sequence and transcriptional analyses of the fish retroviruses walleye epidermal hyperplasia virus types 1 and 2: Evidence for a gene duplication. *J Virol.*;73:9393–9403.
- **Lapierre LA, Holzschu DL, Wooster GA, Bowser PR, Casey JW. (1998)** Two closely related but distinct retroviruses are associated with walleye discrete epidermal hyperplasia. *J Virol.*;72:3484–3490.
- **Leis, J., Baltimore, D., Bishop, J.M., Coffin, J., Fleissner, E., Goff, S.P., Oroszlan, S., Robinson, H., Skalka, A.M., Temin, H.M. (1988).** Nomenclature standardisée et simplifiée pour les protéines communes à tous les rétrovirus. *J. Virol.* 62, 1808-1809.
- **Lemoine, F. J., Kao, S. Y., & Marriott, S. J. (2000).** Suppression of DNA repair by HTLV type 1 Tax correlates with Tax trans-activation of proliferating cell nuclear antigen gene expression. *AIDS research and human retroviruses*, 16(16), 1623-1627.
- **Leon . P (2020) .** Epidemiology of tumors . Bignold, in *Principles of Tumors (Second Edition) A Translational Approach to Foundations*, Pages 187-208
- **Leong . VC (2008).** *Fish Viruses . University of Hawaii at Manoa, Honolulu, HI, USA , Elsevier Ltd. All rights reserved.*8
- **Leontides, S., Argyroudou, S., Psychas, V., Mitilangas, P., & Markou, E. (1993).** Endemic intranasal neoplasms in goats and sheep in Greece. In *Third International Conference. Sheep Veterinary Society. Edinburgh 28th June–1st July.*

- **Lerche, N. W., & Osborn, K. G. (2003).** Simian retrovirus infections: potential confounding variables in primate toxicology studies. *Toxicol. Pathol.*, 31(Suppl), 103-11.
- **Levesque, K. S., Bonham, L., & Levy, L. S. (1990).** flvi-1, a common integration domain of feline leukemia virus in naturally occurring lymphomas of a particular type. *Journal of virology*, 64(7), 3455-3462.
- **Liao, G., Zhang, M., Harhaj, E.W., And Sun, S.-C. (2004).** Regulation of the NF-kappaB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. *J. Biol. Chem.* 279, 26243–26250.
- **Liss, A. S., & Bose, H. R. (2008).** Encyclopedia of Virology. Mahy, BWJ, 412-419.
- **Lombard, Ch., Cabanie, P., Crespin, J. (1966).** Adénopapillome de la muqueuse pituitaire chez la chèvre. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. Tome XXXIX. Vigot Frères, Editeurs.199-202.
- **Lowy, Grossman, RL, Heath, AP, Ferretti, V., Varmus, HE, DR Kibbe, WA et Staudt, LM (2016).** Vers une vision partagée des données génomiques sur le cancer. *New England Journal of Medicine*, 375 (12), 1109-1112.
- **Madihalli . S , Abhijit .D , Mallapa S (2022).** Introduction To Cancer And Treatment Approaches.Paclitaxel Sources, Chemistry, Anticancer Actions, And Current Biotechnology, Pages 1-27.
- **Mahieux, R., Chappey, C., Georges-Courbot, M. C., Dubreuil, G., Mauclore, P., Georges, A., & Gessain, A. (1998).** Simian T-cell lymphotropic virus type 1 from *Mandrillus sphinx* as a simian counterpart of human T-cell lymphotropic virus type 1 subtype D. *J. Virol.*, 72, 10316e10322.
- **Maréchal, V., & Piolot, T. (1999).** Oncogenèse et cycle biologique des virus. *Virologie*, 3(4), 297-308.
- **Marlyne .G (2017).** Evènements moléculaires spécifiques au cours des adénocarcinomes pulmonaires lépidiques humains et animaux these de doctorat de l'universite de lyon . France . 206.
- **Marriott, S. J., & Semmes, O. J. (2005).** Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene*, 24(39), 5986-5995.
- **Martin ;Timmis, J. N., Ayliffe, M. A., Huang, C. Y., , W. (2004).** Endosymbiotic gene transfer: organelle genomes forge eukaryotic chromosomes. *Nature reviews genetics*, 5(2), 123-135.
- **Martineau D, Renshaw R, Williams Jr, Casey Jw, Bowser Pr. (1991)** A large unintegrated retrovirus DNA species present in a dermal tumor of walleye *Stizostedion vitreum*. *Dis Aquat Org.*;10:153–158.
- **Marvin S Reltz Jr (1999) .** Gibbon ape leukemia virus retroviridae. Institute of Human Virology, University of Maryland, Baltimore, USA Copyright Academic Press. 617.
- **Matsuzawa, A., H. Nakano, T. Yoshimoto, Et K. Sayama. (1995).** Biology of mouse mammary tumor virus (MMTV). *Cancer Lett* 90:3-11.
- **Maxie, G. (2015).** Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals: 3-volume set. Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals: 3-volume set., (Ed. 6).
- **McAtee, C. O., Barycki, J. J., & Simpson, M. A. (2014).** Emerging roles for hyaluronidase in cancer metastasis and therapy. *Advances in cancer research*, 123, 1-34.
- **Mcatee, C. O., Barycki, J. J., & Simpson, M. A. (2014).** Emerging roles for hyaluronidase in cancer metastasis and therapy. *Advances in cancer research*, 123, 1-34.
- **Mccarthy, T. J., Kennedy, J. L., Blakeslee, J. R., & Bennett, B. T. (1990).** Spontaneous malignant lymphoma and leukemia in a simian T-lym-photropic virus type I (STLV-I) antibody positive olive baboon. *Lab. Anim. Sci.*, 40, 79-8.

- **McConnell, E.E., Van Rensburg, I.B.J., Van Wyk, J. (1970).** A case of adenocarcinoma of the olfactory mucosa in a sheep of possible infectious origin. *Journal of the South African Veterinary Association*, 41(1), 9-12.
- **Mcgee-Estrada, K., & Fan, H. (2007).** Comparison of LTR enhancer elements in sheep betaretroviruses: insights into the basis for tissue-specific expression. *Virus Genes*, 35(2), 303-312.
- **Mckinnon, A. O., Thorsen, J., Hayes, M. A., Misener, C. R. (1982).** Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, 23(3), 88.
- **Miller, J.M., Miller, L.D., Olson, C., And Gillette, K.G. (1969).** Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 43, 1297–1305.
- **Miyake, K. (1999).** Mickley L, Litman T, Zhan Z, Robey R, Cristensen B, Brangi M, Greenberger L, Dean M, Fojo T, and Bates SE. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res*, 59, 8-13.
- **Monot, M., Erny, A., Gineys, B., Desloire, S., Dolmazon, C., Aublin-Gex, A., ... & Leroux, C. (2015).** Early steps of Jaagsiekte sheep retrovirus-mediated cell transformation involve the interaction between Env and the RALBP1 cellular protein. *Journal of Virology*, 89(16), 8462-8473.
- **Monot, M., F. Archer, M. Gomes, J. F. Mornex, and C. Leroux (2015.)** Advances in the study of transmissible respiratory tumours in small ruminants. *Vet Microbiol* 181:170-7.
- **Monot. M (2015).** Mécanismes intracellulaires de la transformation médiée par l'enveloppe de JSRV Thèse de Doctorat en Biologie présentée à l'université de Lyon 1. France .112.
- **Morailion (A.). (1986)** — Infection du chat par le virus leucémogène (FeLV). *Le Point Vét.*, , 18, 575-586.
- **Morailion (A.). (1988)** — Le chat et le virus leucémogène (FeLV). *Le Point Vét.*, 20, 279-295
- **Mugnier, A. (2017).** Les virus oncogènes chez les principales espèces domestiques: étude bibliographique (Doctoral dissertation).
- **Mulot B (2008).** Etude bibliographique de l'implication des Retrovirus endogènes chez les mammifères et pathologies associées. Thèse de doctorat vétérinaire, faculté de médecine de Créteil, 200 p.
- **Murphy, E.L., Figueroa, J.P., Gibbs, W.N., Holding-Cobham, M., Cranston, B., Malley, K., Bodner, A.J., Alexander, S.S., And Blattner, W.A. (1991).** Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am. J. Epidemiol.* 133, 1114–1124.
- **Murray B. Gardner, Maria P. Carlos And Paul A. Luciw (2004) .** Simian Retroviruses . *AIDS and Other Manifestations of HIV Infection Fourth Edition*, edited by Gary P. (2004), Wormser Copyright ©, Elsevier (USA). All rights reserve 195-262.
- **Nagai, M., Brennan, M.B., Sakai, J.A., Mora, C.A., And Jacobson, S. (2001).** CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 98, 1858–1861.
- **Njoku, C. O., Shannon, D., Chineme, C. N., Bida, S. A. (1978).** Ovine nasal adenopapilloma: incidence and clinicopathologic studies. *American Journal of Veterinary Research*, 39(11), 1850-1852.
- **Oie .(2008).** Organisation mondiale de la santé animale. Leucose bovine enzootique. Manuel terrestre de l'OIE, chapitre 2.4.11.

- **Oskarsson, M., McClements, W. L., Blair, D. G., Maizel, J. V., & Vande Woude, G. F. (1980).** Properties of a normal mouse cell DNA sequence (sarc) homologous to the src sequence of Moloney sarcoma virus. *Science*, 207(4436), 1222-1224.
- **Oskarsson, M., McClements, W. L., Blair, D. G., Maizel, J. V., & Vande Woude, G. F. (1980).** Properties of a normal mouse cell DNA sequence (sarc) homologous to the src sequence of Moloney sarcoma virus. *Science*, 207(4436), 1222-1224.
- **Paiva, A., & Casseb, J. (2014).** Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47, 265-274.
- **Palmarini, M. ; Dewar, P. ; De Las Heras, M. ; Inglis, N.F. ; Dalziel, R.G. ; Sharp, J.M. (1995)** Les cellules tumorales épithéliales des poumons de moutons atteints d'adénomatose pulmonaire sont des sites majeurs de réplication du rétrovirus Jaagsiekte. *J. Gen. Virol.*, 76, 2731-2737.
- **Palmarini, M., J. M. Sharp, M. De Las Heras, And H. Fan. (1999).** Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J Virol* 73:6964-72.
- **Palmarini, M., P. Dewar, M. De las Heras, N. F. Inglis, R. G. Dalziel, and J. M. Sharp. (1995).** Epithelial tumour cells in the lungs of sheep with pulmonary adenomatosis are major sites of replication for Jaagsiekte retrovirus. *J Gen Virol* 76 (Pt 11):2731-7.
- **Paun, D., & Albaum, G. (1994).** Effets du pouvoir dans les circuits d'exportation. *Journal of Global Marketing* , 7 (2), 97-116.
- **Paun, L., Ispas, O., Del Mistro, A., And Chieco-Bianchi, L. (1994).** HTLV-I in Romania. *Eur. J. Haematol.* 52, 117–118.
- **Payne Ln, Venugopal K. (2000)** Maladies néoplasiques : La maladie de Marek, la leucose aviaire et la réticuloendo-théliose. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* ; 19 : 544- 564.
- **Payne LN.(1992)** Biologie des rétrovirus aviaires. Dans *The Retroviridae*, Levy JA (ed.). Plenum Press : New York, ; Vol 1, 299-404.
- **Platt, J. A., N. Kraipowich, F. Villafane, And J. C. Demartini. (2002).** Alveolar type II cells expressing jaagsiekte sheep retrovirus capsid protein and surfactant proteins are the predominant neoplastic cell type in ovine pulmonary adenocarcinoma. *Veterinary Pathology* 39:341-52.
- **Poiesz, B. J., Ruscetti, F. W., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D., & Gallo, R. C. (1980).** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(12), 7415-7419.
- **Ponta, H., Günzburg, W. H., Salmons, B., Groner, B., Herrlich, P. (1985).** Mouse mammary tumor virus: a proviral gene contributes to the understanding of eukaryotic gene expression and mammary tumorigenesis. *J. gen. Virol.* 66: 931-943.
- **Pringle, J.K., Wojcinski, Z.W., Staempfli, H.R. (1989).** Nasal papillary adenoma in a goat. *The Canadian Veterinary Journal*, 30(12), 964.
- **Rajan, A., Sulochana, S., Sreekumaran, T., Reddi, M. V., Nair, M. K. (1980).** Tumors of the ethmoid mucosa in goats (*Capra hircus*). *Indian Journal of Cancer*, 17(3), 196-199.
- **Rebillard, X., Grosclaude, P., Leuret, T., Patard, Jj, Pfister, C., Richaud, P., ... & Soulié, M. (2010).** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. *Progrès en Urologie* , 20 , S211-S214.
- **Remy D, Moussay B, Guiouillier L, Millemann Y, Belbis G (2009).** Les leucoses bovines : étude de deux cas. *Le Point Vétérinaire*, 294.

- Retrovirus) diversité génétique et approches diagnostiques. Ecole pratique des hautes études sciences de la vie et de la terre
- **Richardson, J.H., Edwards, A.J., Cruickshank, J.K., Rudge, P., And Dalgleish, A.G. (1990).** In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J. Virol.* 64, 5682–5687.
- **Risser, R. And Horowitz, J. M. (1983).** Endogenous mouse leukemia viruses. *Ann. Rev. Genet.* 17: 85-121.
- **Rock, J. R., & Hogan, B. L. (2011).** Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 27, 493-512.
- **Rokicki, W., M. Rokicki, J. Wojt Acha-Orbea, H.,, And A. Dzeljijli.(2016.)** The role and importance of club cells(Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 13:26- 30.
- **Roucoux, D.F., Wang, B., Smith, D., Nass, C.C., Smith, J., Hutching, S.T., Newman, B., Lee, T.-H., Chafets, D.M., Murphy, E.L., Et Al. (2005).** A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J. Infect. Dis.* 191, 1490–1497.
- **Rous, P. (1911).** A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *The Journal of experimental medicine*, 13(4), 397.
- **Rovnak J, Casey Rn, Brewster Cd, Casey Jw,(2007)** Quackenbush SL. Establishment of productively infected walleye dermal sarcoma explant cells. *J Gen Virol.*;88:2583–2589.
- **Rovnak, J., & Quackenbush, S. L. (2010).** Walleye dermal sarcoma virus: molecular biology and oncogenesis. *Viruses*, 2(9), 1984-1999.
- **Roy S, Bondada M S, Zhang Y, Moffat K, Nair V, Yao Y (2022)**Proviral ALV-LTR sequence is essential for continued proliferation of the ALV-transformed B cell line *International Journal of Molecular Sciences.* 23 (19).
- **Sakakibara, L., Sugimoto, Y., Sasawa, A., Honjo, S., Tsujimoto, H., Nakamura, H., & Hayami, M. (1986).** Spontaneous malignant lymphoma in an African green monkey naturally infected with STLV- 1. *J. Med. Primatol.*, 15, 311-318.
- **Sakesena, N. K., Herve, V. M., Durand, J. P., Leguenno, B., Diop, O. M., Digoutte, J. P., Mathiot, C., Muller, M. C., Love, J. L., Dube, S., Sherman, M. P., Benz, P. M., Erensoy, S., Galat-Luong, A., Galat, G., Paul, B., Dube, D. K., Barre-Sinoussi, F., & Poiesz, B. J. (1994).** Seroepidemiologic, molecular and phylogenetic analyses of STLV-1 from various naturally infected monkey species from central and western Africa. *J. Virol.*, 198, 297-310.
- **Sanga . M , Sayak . jayprokas . C . (2018).** Cancer and Noncoding RNAs TLE/Translational Epigenetics , Pages 1-23
- **Sariol, C. A., Gonzalez-Martinez, J., Arana, T., Gascot, S., Suarez, E.,Maldonado, E., Gerald, M. S., Rodriguez, M., & Kraiselburd, E. N.(2006).** Differential distribution of antibodies to different viruses in young animals in the free-ranging rhesus macaques of Cayo Santiago. *J. Med. Primatol.*, 35, 369-375.
- **Seiki, M., Hattori, S., Hirayama, Y., And Yoshida, M. (1983).** Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80, 3618–3622.
- **Serpin, N., & Özmen, Ö. (2016).** Koyun ve keçilerde enzootik nazal adenokarsinom'da (ENA). *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 21-28.
- **Sharp, J.M. ; Demartini, J.C. (2003)** Histoire naturelle du JSRV chez le mouton. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 275, 55-80.

- **Sid, N., Belalmi, N. E. H., Benhamza, L., Ouhida, S., Zebiri, M. E., Aydoğan, A., & Leroux, C. (2018).** First case report of enzootic nasal adenocarcinoma in " Ouled Djellal" ewe in Algeria. *Open Veterinary Journal*, 8(1), 9-12.
- **Sintasath, D. M., Wolfe, N. D., Lebreton, M., Jia, H., Garcia, A. D., Le Doux-Diffo, J., Tamoufe, U., Carr, J. K., Folks, T. M., Mpoudi- Ngole, E., Burke, D. S., Heneine, W., & Switzer, W. M. (2009).** Simian T-lymphotropic virus diversity among nonhuman primates, Cameroon. *Emerg. Infect. Dis.*, 15, 175e184.
- **Smith, E. J., Fadly, A. M., Levin, I., & Crittenden, L. B. (1991).** The influence of ev 6 on the immune response to avian leukosis virus infection in rapid-feathering progeny of slow-and rapid-feathering dams. *Poultry science*, 70(8), 1673-1678.
- **Suau F, Cottin V, Archer F, Croze S, Chastang J, Cordier G, Thivolet- Bejui F, Mornex Jf, Leroux C. 2006.** Telomerase activation in a model of lung adenocarcinoma. *Eur Respir J*27:1175–1182.
- **Sullivan, M. T., Williams, A. E., Fang, C. T., Grandinetti, T., Poiesz, B. J., & Ehrlich, G. D. (1991).** Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion: a retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). *Archives of internal medicine*, 151(10), 2043-2048.
- **Svara, T., Gombac, M., Vrecl, M., Juntos, P., Kostanjsek, R., Pogacnik, A., & Pogacnik, M. (2006).** Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Slovenia. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53(1), 26-29.
- **Sylvie . D , Pierre .S , Simon Wain . H (1989) .** Genetic organization of gibbon ape leukemia virus . 205-213.
- **Temin, H. M., & Rubin, H. (1958).** Characteristics of an assay for Rous sarcoma virus and Rous sarcoma cells in tissue culture. *Virology*, 6(3), 669-688.
- **Temin, H. M., & Rubin, H. (1958).** Characteristics of an assay for Rous sarcoma virus and Rous sarcoma cells in tissue culture. *Virology*, 6(3), 669-688.
- **Train, T. T., Trinh, T. N., & Abe, K. (2008).** New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *J. Virol.*, 82, 5657-5663.
- **Traina-Dorge, V. I. C. K. I., Blanchard, J., Martin, L., & Murphey-Corb, M. I. C. H. A. E. L. (1992).** Immunodeficiency and lymphoproliferative disease in an African green monkey dually infected with SIV and STLV-I. *AIDS research and human retroviruses*, 8(1), 97-100.
- **Traina-Dorge, V. L., Lorino, R., Gormus, B. J., Metzger, M., Telfer, P., Richardson, D., Robertson, D. L., Marx, P. A., & Apetrei, C. (2005).** Molecular epidemiology of simian T-cell lymphotropic virus type 1 in wild and captive sooty mangabeys. *J. Virol.*, 79, 2541-2548.
- **Tsujimoto, Y., Ikegaki, N., & Croce, C. M. (1987).** Characterization of the protein product of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Oncogene*, 2(1), 3-7.
- **Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K., And Uchino, H. (1977).** Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50, 481–492.
- **Ueda, K., Kusuhara, K., Tokugawa, K., Miyazaki, C., Yoshida, C., Tokumura, K., Sonoda, S.,And Takahashi, K. (1989).** Cohort effect on HTLV-I seroprevalence in southern Japan. *Lancet* 2, 979.
- **Ureta-Vidal, A., Angelin-Duclos, C., Tortevoeye, P., Murphy, E., Lepère, J.F., Buigues, R.P., Jolly, N., Joubert, M., Carles, G., Pouliquen, J.F., Et Al. (1999).** Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 82, 832–836.

- **Van Dooren, S., Salemi, M., & Vandamme, A. M. (2001).** Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV- I) subtypes. *Mol. Biol. Evol.*, 18, 661-671.
- **Veelken, H., Köhler, G., Schneider, J., Dierbach, H., Mertelsmann, R., Schaefer, H.E., AndlÜbbert, M. (1996).** HTLV-I-associated adult T cell leukemia/lymphoma in two patients from Bucharest, Romania. *Leukemia* 10, 1366–1369.
- **Veldhuizen, E. J., & Haagsman, H. P. (2000).** Role of pulmonary surfactant components in surface film formation and dynamics. *Biochimica et biophysica acta (bba)-biomembranes*, 1467(2), 255-270.
- **Verdonck, K., González, E., Maldonado, F., Agapito, D., Van Dooren, S., Vandamme, A.-M., Silva-Santisteban, A., Vanham, G., Clark, D., And Gotuzzo, E. (2009).** Comparison of three ELISAs for the routine diagnosis of human T-lymphotropic virus infection in a high-prevalence setting in Peru. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 103, 420–422.
- **Verwoerd, D. W., De Villiers, E. M., & Williamson, A. L. (1980).** Aetiology of jaagsiekte: transmission by means of subcellular fractions and evidence for the involvement of a retrovirus.
- **Vineis P, Wild CP. (2014).** Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* ;383:549-57.
- **Vitelozzi, G., Mughetti, L., Palmarini, M., Mandara, M. T., Mechelli, L., Sharp, J. M., & Manocchio, I. (1993).** Enzootic intranasal tumour of goats in Italy. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 40(1-10), 459-468.
- **Voevodin, A. F., Lapin, B. A., Akovleva, L. Y., Ponomaryeva, T. I., Oganyan, T. E., & Razmadze, E. N. (1985).** Antibodies reacting with human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-1) or related antigens in lymphomatous and healthy hamadryas baboons. *International journal of cancer*, 36(5), 579-584.
- **Vogt PK. 2012.** Retroviral oncogenes: a historical primer. *Nat Rev Cancer* 12:639-648.
- **Vogt, V. M., Wight, A., & Eisenman, R. (1979).** In vitro cleavage of avian retrovirus gag proteins by viral protease p15. *Virology*, 98(1), 154-167.
- **Vohradsky, F. (1974).** Adenocarcinoma of the olfactory mucosa of sheep and pigs in Ghana. *Acta Veterinaria. Brno (Czechoslovakia)*.
- **Voigt K, Kramer U, Brugmann M, Dewar P, Sharp Jm, Ganter M. (2007).** Eradication of ovine pulmonary adenocarcinoma by motherless rearing of lambs. *Vet Rec* 161:129-132.
- **Walker R. (1969)** Virus associated with epidermal hyperplasia in fish. *Natl Cancer Inst Monogr.*;31:195–207.
- **Walsh, S.R. ; Stinson, K.J. ; Menzies, P.I. ; Wootton, S.K.(2014)** Development of an ante-mortem diagnostic test for enzootic nasal virus and detection of neutralizing antibodies in host serum. *J. Gen. Virol.*, 95, 1843-1854.
- **Weiss, R. A.(2006.)** The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 3:67.
- **Wiktor, S.Z., Pate, E.J., Rosenberg, P.S., Barnett, M., Palmer, P., Medeiros, D., Maloney, E.M., And Blattner, W.A. (1997).** Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J. Hum. Virol.* 1, 37–44.
- **Wise, D. J., Carter, G. R., Flores, E. F., & Flores, E. F. (2005).** *Retroviridae. A concise review of veterinary virology.* Ithaca NY: International Veterinary Information Service.
- **Wootton, S.K. ; Metzger, M.J. ; Hudkins, K.L. ; Alpers, C.E. ; York, D. ; Demartini, J.C. ; Miller, A.D. (2006)** Le cancer du poumon induit chez la souris par la protéine

d'enveloppe du rétrovirus jaagsiekte du mouton (JSRV) ressemble beaucoup au cancer du poumon chez les moutons infectés par le JSRV. *Retrovirology*, 3, 94-108.

- **Yamamoto T, Kelly Rk, Nielsen O. (1985)** Morphological differentiation of virus-associated skin tumors of walleye (*Stizostedion vitreum vitreum*) *Fish Pathol.*;20:361–372.
- **Yamamoto T, Macdonald RD, Gillespie DC, Kelly RK. (1976)** Viruses associated with lymphocystis and dermal sarcoma of walleye (*Stizostedion vitreum vitreum*) *J. Fish Res. Board Can.*;33:2408–2419.
- **Yasunaga J, Lin Fc, Lu X, Jeang Kt(2011).** Ubiquitin-specific peptidase 20 targets TRAF6 and human T cell leukemia virus type 1 tax to negatively regulate NF-kappaB signaling. *J Virol*, 85:6212–6219.
- **Yonemichi, H., Ohgi, T., Fujimoto, Y., Okada, K., Onuma, M., Mikami, T. (1978).** Intranasal tumor of the ethmoid olfactory mucosa in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 39(10), 1599-1606.
- **Young S., Lovelace S.A, Hawkins W.W. Et Catlin J.E. (1961).** Neoplasms of the olfactory mucous membrane of sheep. *Cornell Vet.*, 51: 96-112.

Résumé

Les rétrovirus sont uniques parmi les agents infectieux, tant par la manière dont ils interagissent avec la cellule et l'organisme hôtes, sont des virus enveloppés à génome ARN dépendant pour leur réplication de la reverse transcriptase (RT). L'étude de la pathogenèse des rétrovirus a déjà permis d'obtenir une grande quantité d'informations utiles. La famille des *Retroviridae* contient de nombreux virus oncogènes. Chez l'homme, le delta-rétrovirus oncogène HTLV-1 est associé à des leucémies lymphoïdes T de l'adulte. Aussi ils peuvent provoquer l'apparition des leucémies, des lymphomes, des adénocarcinomes et des tumeurs cutanées chez des nombreux animaux soit des mammifères, des oiseaux ou des poissons. Comme il a été souligné dans cette thèse, les rétrovirus possèdent trois mécanismes différents d'oncogenèse. L'intégration d'un oncogène d'origine cellulaire, l'activation de proto-oncogènes via les séquences LTRs et l'action de certaines protéines virales tel que le Tax et Env. En fin, la poursuite des études sur les rétrovirus permet, notamment grâce aux modèles animaux, de faire avancer l'oncologie humaine et plus particulièrement la thérapie anti-cancéreuse.

Mots clés : Rétrovirus, oncogenèse, reverse transcriptase, leucémie, thérapie.

المخلص

الفيروس القهقري (Retrovirus) هو عبارة عن فيروس مادته الوراثية ARN، من الممكن أن يصيب الإنسان والحيوان ويتسبب بالعديد من الأمراض. ومن أهم خصائصه طريقة تفاعله مع الخلية والكائن الحي المضيف، حيث يعتمد على التكرار العكسي بواسطة انزيم المستنسخ RT. وقد بينت لنا الدراسات السابقة ان الإصابة بهاتمة الفيروسات تمكننا من الحصول على مجموعة كبيرة من المعلومات المفيدة. تحتوي عائلة Retroviridae على العديد من فيروسات المسببة للأورام و التي نجدها لدى البشر مثل (HTLV-1) الذي يرتبط بسرطان الدم الليمفاوي للخلايا التائية البالغة كما يمكنها أن تسبب ظهور اللوكيميا والأورام اللمفاوية والأورام الغدية وأورام الجلد عند العديد من الحيوانات منها الثدييات و الطيور و الأسماك. كما هو موضح في هذه الأطروحة، تمتلك هذه الفيروسات ثلاث آليات مختلفة لتكوين الأورام: الاعتماد على الجين الورمي من أصل خلوي، تفعيل الجينات الورمية الأولية عبر تسلسل LTR وخاصة بعض البروتينات الفيروسية مثل Tax و Env في تحفيز تكوين الأورام. أخيراً، فإن استمرار الدراسات حول الفيروس القهقري يجعل من الممكن التقدم في علاج الأورام البشرية وخاصة العلاجات المضادة للسرطان و ذلك بالاعتماد على النماذج الحيوانية.

الكلمات المفتاحية: الفيروس القهقري، الأورام، انزيم المستنسخ، سرطان الدم، العلاج.

Abstract

Retroviruses are enveloped, single-stranded, positive-sense RNA viruses with a duplicated genome that requires a novel reverse transcription step during their replication cycle. The study of retrovirus pathogenesis has already yielded a wealth of useful information. The Retroviridae family contains many oncogenic viruses. In humans, the genus delta-retrovirus (HTLV-1) is associated to adult T-cell lymphoid leukemia. Other retrovirus are responsible of leukemia, lymphoma, adenocarcinoma and skin tumors in a wide range of mammals, birds and fish. As outlined in this thesis, retroviruses have three different mechanisms of oncogenesis. The integration of a cell-derived oncogene, the activation of proto-oncogenes via LTRs sequences and the action of certain viral proteins such as Tax and Env.

In conclusion, ongoing studies on retroviruses, using animal models, can help us to advance in human oncology and more particularly in anti-cancer therapy.

Key words : Retrovirus, oncogenesis, reverse transcriptase, leukemia, therapy.