

La maladie de Marek

L. CAUCHY et F. COUDERT*

Résumé : *La maladie de Marek des poules est une panzootie due à un herpès-virus qui induit une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un grand nombre d'organes et de tissus. C'est un grave danger économique pour les élevages de jeunes adultes.*

Les symptômes dépendent de la localisation des tumeurs. Les paralysies sont causées par les tumeurs des nerfs. Les troubles généraux et la mort sont dues aux tumeurs des organes viscéraux.

La maladie est répandue dans le monde entier. La mortalité a été considérablement réduite par la vaccination. La diffusion de la maladie est assurée par la grande stabilité du virus excrété par les cellules de la peau. Tous les animaux, malades ou non, excrètent le virus. Des souches hypervirulentes ont été décrites dans différents pays. L'apparition des tumeurs est liée à la sensibilité particulière des très jeunes poussins non vaccinés et à leur patrimoine génétique.

Le diagnostic est essentiellement basé sur l'examen anatomique et histologique des lésions. La découverte du virus ou des anticorps antiviraux n'est pas concluante. Des essais sont en cours pour caractériser les cellules tumorales.

La prophylaxie de la maladie de Marek consiste à diminuer le risque de contagion pour les très jeunes poussins, à pratiquer une vaccination précoce avec des vaccins apathogènes appropriés aux souches sauvages existantes, et à renforcer la résistance par la sélection de lignées moins sensibles au développement des tumeurs.

MOTS-CLÉS : Diagnostic - Épidémiologie - Herpèsvirus aviaire - Lésions - Maladie de Marek - Maladies des volailles - Prophylaxie - Vaccination - Virologie.

INTRODUCTION

Un certain nombre de maladies à virus des oiseaux sont dues à des *herpèsvirus*. Les plus importantes se manifestent par des signes variés : signes respiratoires (laryngotrachéite infectieuse et coryza du pigeon), signes digestifs (« peste » ou hépatite des palmipèdes), tumeurs (maladie de Marek). La maladie de Marek est une panzootie de l'espèce Poule ; la diversité de ses aspects cliniques est due à la distribution de tumeurs lymphoïdes dans un grand nombre d'organes et de tissus. L'évolution maligne de ces tumeurs entraîne la mort des sujets atteints.

C'est un des plus grands dangers économiques pour les élevages de poules, non seulement à cause de sa diffusion dans le monde entier, mais surtout parce qu'elle frappe les jeunes adultes prêts à la production de viande ou d'œufs, supprimant

* Département de Pathologie animale, Institut National de la Recherche Agronomique, Centre de Recherches de Tours-Nouzilly, 37380 Monnaie, France.

ainsi la rentabilité de l'élevage atteint. Le danger est permanent puisque l'*herpèsvirus* est excrété par les oiseaux sains aussi bien que par les malades. Les pertes économiques, qui ont été évaluées dans certains pays, justifient l'extension d'une vaccination coûteuse mais heureusement assez efficace, à tous les troupeaux de grande taille (29).

L'appellation « maladie de Marek » repose sur la première description clinique par J. Marek (22) en 1907 des lésions particulières des nerfs chez l'espèce Poule. Plus tard, de nombreuses appellations basées sur la distribution multiple des lésions et leur caractère tumoral ont apporté une certaine confusion sur la nature de cette maladie.

L'historique des progrès scientifiques dans la connaissance de la maladie de Marek a été fait de façon exhaustive (7, 25, 29). Il démontre que la complexité des problèmes liés à la maladie de Marek a suscité des recherches approfondies qui finalement ont bénéficié à la communauté scientifique.

CLINIQUE

Comme il sera expliqué plus loin, plusieurs facteurs modifient l'expression de la maladie de Marek : elle n'est pas semblable d'un individu à l'autre ; elle peut varier au cours de l'évolution dans un troupeau ; elle peut souvent varier d'un troupeau à l'autre, d'une contrée à l'autre. Ceci a rendu difficile une description unitaire. C'est ainsi qu'à côté de la maladie « classique » voisine de la description initiale, on a identifié une maladie « aiguë » beaucoup plus sévère quant aux symptômes et aux lésions. Ces descriptions sont basées sur des observations relevées sur les troupeaux non vaccinés.

SYMPTÔMES

La **maladie classique** apparaît vers l'âge de 20 à 30 semaines sous forme de paralysies progressives des pattes, des ailes et parfois du cou. Les oiseaux atteints s'alimentent difficilement à cause de la compétition avec leurs congénères et finissent par mourir de cachexie. L'évolution dure environ 7 à 20 jours. D'autres oiseaux sont atteints à leur tour avec des signes analogues. La proportion d'oiseaux malades en même temps n'est jamais élevée (< 3 %). Mais la maladie peut continuer d'apparaître jusqu'à la période de réforme du troupeau. Comme il s'agit le plus souvent de pondeuses, la production globale d'œufs est très diminuée bien que les poules non atteintes conservent tout leur potentiel. La mortalité totale varie entre 3 et 10 % du troupeau initial.

La **maladie aiguë** est plus précoce ; elle peut débiter à partir de la 7^e semaine jusqu'à la 16^e semaine d'âge. L'évolution est plus rapide (2 à 5 jours) et très souvent les malades ne sont pas détectés avant la mort. Les signes parfois observés consistent en une certaine paresse sans paralysie, une pâleur anormale de la crête et des barbillons.

Dans les derniers jours, des paralysies étendues sont notées. La proportion d'oiseaux malades en même temps n'est pas plus élevée que dans la maladie classique, mais l'apparition rapide de nouveaux cas et la brièveté de l'évolution entraînent une mortalité globale qui peut atteindre 90 % du troupeau initial s'il s'agit de pondeuses. Dans les troupeaux de poulets de chair précocement atteints à la 7^e

semaine, le pourcentage de malades augmente en flèche dans les jours qui précèdent l'abattage (jusqu'à 8-10 %). Les tumeurs de la peau (*skin leucosis*) ne sont détectées qu'à l'abattoir après l'arrachage des plumes.

En réalité, l'expression clinique est moins schématique qu'il est décrit ci-dessus. On peut observer des maladies « aiguës » précoces et sévères qui s'atténuent avec le temps et se traduisent par des signes « classiques ». On peut aussi observer une concomitance de signes classiques et aigus. La paralysie des jeunes poulets a été attribuée à une réaction collective d'hypersensibilité (39).

La pratique de la vaccination a, en général, modifié la distinction entre les deux formes, diminué la sévérité des formes aiguës et abaissé fortement le taux de mortalité. Dans certains cas où la vaccination a été inefficace, les deux formes cliniques sont retrouvées.

La guérison, rare, n'est observée que dans les conditions expérimentales où les malades peuvent être isolés et protégés de leurs congénères. Néanmoins, elle est beaucoup plus fréquente ainsi que le démontre la régression des lésions initiales (25, 27).

LÉSIONS

Les **lésions anatomiques** sont principalement **tumorales**. Elles sont surtout apparentes sur les sujets âgés où l'évolution est lente. Les tumeurs concernent pratiquement **tous les organes** ou tissus dont elles modifient les aspects (hypertrophie générale ou déformation, changement de couleur, consistance). Une liste simplifiée de ces localisations peut être celle-ci : foie, rate, poumons, ovaire, testicules, reins, muscles, nerfs périphériques des muscles et organes, peau, tissu rétroorbitaire, thymus, bourse de Fabricius. Sur les très jeunes sujets atteints de formes aiguës, elles consistent en hypertrophies de **certaines organes** seulement (foie, rate, reins, gonades). Un seul cadavre peut ne montrer qu'une seule lésion, ou qu'un petit nombre de tumeurs diversement associées. Néanmoins, le rapprochement de plusieurs cadavres provenant du même troupeau montrera un tableau complet de toutes les implantations de tumeurs.

Des variations de la fréquence des tumeurs dans chaque organe ou tissu ont été trouvées en relation avec la virulence de la souche virale et la sensibilité génétique des oiseaux. Elles ne prennent en compte que les tumeurs importantes faciles à observer. Néanmoins, on peut dire que les organes tumoraux les plus fréquemment trouvés sont les nerfs périphériques, le foie, les gonades, les reins et la rate (7, 25).

Des **lésions tumorales** consistent en atrophies de certains organes lymphoïdes : thymus et bourse de Fabricius. Celle-ci, en particulier, qui physiologiquement régresse avec l'activité sexuelle, montre une atrophie prématurée qui la transforme en une poche vide. Le thymus, normalement présent jusqu'à 6 mois, peut être atrophié à 6 ou 10 semaines. Ces atrophies sont en rapport avec l'extension des tumeurs.

Les **lésions microscopiques** des organes tumoraux ont été abondamment décrites (19, 22, 24, 26) : elles consistent en l'invasion des tissus normaux par une population leucocytaire pouvant comporter plusieurs types cellulaires : petits et moyens lymphocytes, lymphoblastes, plasmocytes, cellules hyperbasophiles, polynucléaires pseudo-éosinophiles. Cette invasion comprime et repousse les cellules normales des tissus. D'un organe à l'autre d'un même sujet, des différences existent entre les

populations cellulaires anormales. Des études cinétiques des lésions nerveuses ont montré des changements histologiques et cytologiques en fonction du temps écoulé depuis l'inoculation (types A, B, C dans les nerfs périphériques) (26, 27). Ces changements sont plus difficiles à observer dans les autres organes. Certaines images sont franchement tumorales, constituées d'un seul type cellulaire (formes aiguës). D'autres images suggèrent une intrication d'éléments tumoraux avec les cellules de la défense immunitaire.

Dans les organes macroscopiquement normaux chez les sujets malades, il est fréquent de trouver des lésions microscopiques. Plus rarement, les tissus de sujets indemnes de maladie clinique ou anatomique, vaccinés ou non, portent des petits amas de cellules lymphoïdes.

Les **examens cytologiques** apportent des précisions supplémentaires en identifiant les cellules impliquées dans les tumeurs. En effet, la majorité des lymphocytes constituant les tumeurs sont du type T (dépendant du thymus) (14). Il est significatif que les lignées cellulaires isolées de ces tumeurs soient aussi du type T. Néanmoins, les lymphocytes de type B (dépendant de la bourse de Fabricius) sont également identifiés en proportion variable parmi les cellules lymphoïdes des tumeurs du cœur et de l'ovaire.

Le pléomorphisme relatif des lésions de la maladie de Marek est la traduction de la mise en œuvre des réponses immunitaires orientées vers la régression des tumeurs. Chez certains sujets, les lésions initiales précoces probablement initiées par la multiplication virale intracellulaire (cellules de Schwann, lymphocytes, etc.) sont modifiées : les divers leucocytes impliqués dans l'immunité sont attirés vers les lésions. Si la réponse immunitaire est défaillante, les lymphocytes T transformés par le virus en cellules tumorales envahissent rapidement les tissus atteints.

ÉPIDÉMIOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

La maladie de Marek a été bien décrite et identifiée, bien que sous divers noms, jusqu'en 1936, date à laquelle elle a été confondue avec d'autres processus tumoraux sous le nom de leucoses aviaires. En 1961, des études (4, 6) ont permis de séparer la maladie de Marek des leucoses lymphoïdes dues à des rétrovirus, puis de caractériser l'*herpèsvirus* responsable (8) et de lancer les bases de la vaccination (9, 40). La vaccination généralisée a modifié complètement les aspects épizootiques décrits auparavant (29).

La maladie est répandue dans le monde entier. Caractérisée en Europe en 1907, elle a été identifiée rapidement en Amérique du Nord puis dans d'autres pays à mesure que la surveillance sanitaire des troupeaux devenait plus effective dans les grandes fermes de l'aviculture moderne, ainsi que dans les abattoirs spécialisés.

La diversité des formes cliniques et des lésions est constante. Néanmoins, au niveau d'un troupeau, la maladie garde une certaine uniformité dans son évolution. Au contraire, elle peut être différente d'un troupeau à l'autre, parfois dans la même ferme. De plus, lorsqu'un même lot de poussins est réparti dans diverses fermes, l'évolution est aussi très variable.

Toutefois, la description récente de fermes à haut risque malgré la vaccination (41) a modifié le caractère apparemment aléatoire de l'apparition de la maladie.

Au niveau d'un pays, la vaccination contre la maladie de Marek a considérablement fait baisser la fréquence des maladies sévères, comme l'indiquent les statistiques. Néanmoins, la prévalence de formes légères dans les troupeaux n'est pas bien connue à cause des difficultés du diagnostic. Lorsque la surveillance sanitaire est très vigilante, un petit nombre de cas de maladie de Marek sont identifiés, mais d'une façon générale ils ne sont pas comptabilisés et sont inclus dans une rubrique intitulée « mortalité générale ».

Une conclusion partielle est que la maladie reste dans la presque totalité des élevages une *enzootie persistante* dont la gravité économique est pondérée par la vaccination. Les éléments tirés de l'analyse des causes permettent d'expliquer cette situation épidémiologique.

ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

La cause principale de la maladie de Marek est le virus spécifique isolé en 1968 (8) ; c'est un *herpèsvirus* appartenant à la famille des Herpétoviridés. Ce sont des virus très répandus dans tout le règne animal. Ils provoquent généralement des maladies infectieuses persistantes et récidivantes. Quelques-uns d'entre eux sont reliés à l'apparition de tumeurs de type lymphoïde ayant certaines analogies avec celles de la maladie de Marek : lymphomes des singes, lymphome de Burkitt et cancer du nasopharynx de l'Homme. Les primates et l'Homme ne sont pas capables de multiplier le virus de la maladie de Marek (35).

Ce virus est vraiment *l'agent pathogène unique* de la maladie des poules. En effet, il est possible d'élever des troupeaux exempts de virus et d'autres agents pathogènes, dans lesquels la maladie n'existe pas : l'infection expérimentale par le virus de poussins issus de ces troupeaux provoque la maladie de Marek.

Quelques propriétés caractéristiques de cet herpèsvirus permettent de comprendre l'épidémiologie. Les études extensives de la multiplication virale dans les tissus de poulets ont montré que les cellules du sang, les lymphocytes en particulier, et les cellules des tumeurs, contenaient un virus capable de transmettre l'infection à des poulets sains (5, 7, 31). Néanmoins, le virus est associé aux cellules de façon tellement étroite que la mort des cellules entraîne la destruction du virus. Des travaux ont montré que ces cellules possèdent bien l'information virale, mais ne multiplient pas activement ce virus *in vivo* alors qu'elles le multiplient *in vitro*. Cette infection réprimée avec un virus fragile ne peut pas expliquer la transmission naturelle dans les élevages.

Par ailleurs, la transmission par les squames cutanées et les débris de plumes a été démontrée, ainsi que la longue survie du virus dans ces matières virulentes (3). Sur ces bases, la multiplication du virus dans les cellules de la peau au niveau des follicules plumeux a été recherchée. La microscopie électronique a confirmé la forte multiplication virale dans les cellules épithéliales en voie de kératinisation (7, 23), et l'excrétion de particules entourées d'une enveloppe à structure particulière. Ces particules enveloppées sont infectieuses. Au contraire des virus associés aux cellules du sang et des tumeurs, elles sont très résistantes à de nombreux agents physiques et chimiques. Ces particules sont entraînées par la desquamation naturelle des cellules épithéliales, en particulier celles qui entourent la base des plumes en croissance. L'excrétion virale débute deux à trois semaines après l'infection et elle se maintient toute la vie de l'oiseau infecté, quelle que soit l'évolution de la maladie tumorale. Les poulets vaccinés indemnes de tout signe de maladie excrètent le virus contagieux comme les poules malades.

Lorsqu'on inocule le même virus à un groupe de poussins très identiques (âge, sexe, lignée), la *sensibilité individuelle* exprimée en morbidité et mortalité est peu variable.

Toutefois, les oiseaux de l'espèce Poule ne développent pas des tumeurs de la même façon dans les conditions naturelles. Cette observation ancienne a fait longtemps croire à des maladies différentes, alors qu'il s'agit d'une maladie unique mais variable suivant des facteurs liés à l'hôte.

Il est intéressant de noter qu'en 1932 la variabilité de la résistance a été démontrée en relation avec la génétique de certaines lignées (1). Plus tard, des lignées sensibles et résistantes ont été créées par sélection des oiseaux après infection expérimentale de jeunes poussins. Puis, dans certaines de ces lignées, une variation sur la base de la génétique de la résistance a été corrélée avec les marqueurs érythrocytaires d'histocompatibilité de l'espèce Poule. En particulier, le marqueur de l'allèle B21 du groupe B a été associé à une forte résistance expérimentale aux tumeurs lorsqu'il est homozygote (20), et à une résistance notable à l'état hétérozygote. Dans les lignées portant l'allèle B2, une sous-lignée (line 6) a été identifiée comme plus résistante qu'une autre sous-lignée (line 7) ; cette différence de résistance n'est pas exprimée lorsque les oiseaux sont infectés à un jour, mais elle est très forte lorsque les oiseaux sont infectés à un mois. Une corrélation a été établie entre la résistance de la lignée 6 et la présence d'un allèle du groupe Ly4 porté par les lymphocytes. La résistance est liée aux réponses immunitaires exprimées dans l'espèce Poule par le groupe B. D'autres allèles, parmi le grand nombre de ceux du groupe B, peuvent probablement moduler la résistance. Le développement de travaux en cours pourrait éclairer cette situation.

Cette approche est d'une grande importance aussi bien pour expliquer les variations de la maladie liées aux troupeaux ou aux individus que pour orienter la sélection vers la création de troupeaux résistants.

L'âge des oiseaux à l'infection est un facteur important de la fréquence et de la gravité de la maladie. Expérimentalement, l'infection dans les premiers jours après l'éclosion est habituellement plus efficace que l'infection tardive pour une souche virale donnée (voir ci-dessus). Malheureusement, sur le terrain, il est très difficile de noter l'âge de la contagion et de le relier avec l'apparition plus ou moins lointaine des cas cliniques. Presque tous les troupeaux se contaminent dans les premiers jours ou les premières semaines d'âge. Néanmoins, tous les oiseaux ne sont pas tous infectés en même temps. Chez les premiers infectés, le virus se multiplie rapidement. Le virus est excrété 10 à 14 jours plus tard et il contamine d'autres oiseaux indemnes qui sont peut-être déjà plus résistants au développement des tumeurs, soit à cause de leur patrimoine génétique, soit à cause d'une immunisation active en cours. La présence d'anticorps maternels dirigés contre le virus n'empêche pas complètement la multiplication du virus contaminant.

Le sexe peut être lié à la sensibilité à la maladie. De nombreuses observations ont montré une plus grande fréquence chez les femelles que chez les mâles. Quelques expérimentations les ont confirmées, mais la différence n'est pas très grande pour une période d'observation identique. Pour les poules, la question est de savoir si l'activité sexuelle est un facteur de risque important.

Des *facteurs d'environnement* sont probablement impliqués dans la sensibilité des oiseaux aux tumeurs, ainsi que l'indiquent de nombreuses observations. Les stress de toute nature (transports lointains, changements de locaux, opérations de

tri ou de vaccination, chocs thermiques, apparition d'autres maladies) sont rapprochés avec le déclenchement des enzooties. La coopération possible avec les rétrovirus du groupe leucoses-sarcomes aviaires n'a pas été confirmée.

L'étude expérimentale de l'influence de ces facteurs, pris isolément ou en combinaison, est très difficile et très coûteuse. Elle pourrait apporter de précieux renseignements, en particulier lorsque la résistance due à la vaccination est incomplète. Les approches actuelles sur le développement et la modulation de l'immunité font espérer une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires et de leurs altérations par les facteurs d'environnement.

Les *modalités de transmission* de la maladie sont maintenant bien connues. Pendant longtemps, la transmission verticale des femelles aux poussins a été suspectée : les poussins éclos et éloignés de leurs parents sont fréquemment contaminés et les embryons injectés expérimentalement multiplient le virus et expriment la maladie de Marek plus tard. La démonstration de la contagion par les poussières a fait suspecter la probabilité de la transmission verticale. En effet, les organes d'embryons issus de poules infectées ne contiennent pas l'herpèsvirus. Lorsque des œufs issus de poules infectées sont soumis à des traitements antiseptiques précoces et puissants, les embryons survivants se développent et les poussins éclos sont indemnes de virus. Plus tard, ces poussins élevés en ambiance protégée (voir ci-dessous) restent indemnes de maladie de Marek. La transmission verticale, si elle existe, doit être exceptionnelle.

Le mode essentiel de transmission est donc horizontal, c'est-à-dire que les oiseaux infectés excrètent et disséminent le virus, infectant leurs congénères non infectés. Le mode d'excrétion du virus par les cellules épithéliales de la peau a été décrit (ci-dessus). La particule virale enveloppée non associée aux cellules, très résistante aux facteurs d'environnement, est située dans les squames débris de plumes qui constituent en partie la poussière observée dans les poulaillers. Cette poussière est légère et elle est facilement dispersée dans l'air. La contagion se fait par inhalation dans les voies respiratoires supérieures ainsi que le démontre l'expérimentation. La poussière se dépose sur le sol, les murs, les matériels d'alimentation, les gaines et les orifices de ventilation des bâtiments d'élevage. Elle se dépose également sur les vêtements et les chaussures, ainsi que sur les mains et le visage du personnel. Plus important encore, elle se dépose sur les œufs au moment de la ponte alors que la cuticule externe de la coquille, qui n'est pas encore desséchée, est encore très adhésive.

Le personnel ou les visiteurs des fermes peuvent être porteurs de poussières virulentes.

Les jeunes oiseaux et les adultes sont les porteurs les plus habituels. Dès l'âge de 3 semaines, on peut dire qu'ils sont tous excréteurs de virus, donc des porteurs permanents tout le reste de leur vie. La transmission est donc inévitable à l'occasion des introductions de jeunes reproducteurs, des extensions à des locaux plus vastes pendant la croissance, des regroupements au cours des tris, des additions d'oiseaux extérieurs pour remplir une unité, etc.

Les œufs dont la coquille est contaminée par les poussières virulentes peuvent être des sources de transmission. Au cours de l'incubation et plus rapidement dans les jours qui précèdent l'éclosion, la coquille s'amincit, devient plus fragile et se fragmente après l'éclosion. Les fragments peuvent être en contact avec les poussins.

L'épidémiologie de la maladie de Marek doit toujours être évaluée sous deux aspects : le premier est la prévalence de la maladie, le second la prévalence de la transmission horizontale de l'herpèsvirus.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC DE TERRAIN

Il est basé sur la clinique et sur la nécropsie. Le **diagnostic clinique** est facile lorsqu'un grand nombre de cas de paralysies, des pattes en particulier, sont observés : boiteries unilatérales s'aggravant rapidement, amaigrissements insolites, mortalité étalée dans le temps. Il est plus facile lorsque les oiseaux sont élevés au sol que lorsqu'ils sont en cages collectives. Le diagnostic clinique est beaucoup plus difficile lorsque la maladie est aiguë, sans beaucoup de formes paralytiques. La non spécificité des signes et la rapidité de l'aggravation vers la mort empêchent l'établissement d'un diagnostic sûr. Parfois, même, les signes de maladie sont totalement inapparents et la maladie n'est découverte qu'à l'abattoir. L'incidence d'une mortalité mal définie sur les jeunes adultes doit être toujours suspectée comme étant due à la maladie de Marek.

Le diagnostic différentiel est facile avec les arthrites, les traumatismes, les déformations osseuses, les abcès. Il est beaucoup plus difficile avec les formes aiguës enzootiques de maladies bactériennes (pasteurellose, salmonellose) ou virales.

Dans les élevages où la surveillance sanitaire est réduite, le diagnostic clinique est rarement établi, ce qui oblige à l'examen approfondi des cadavres.

Le **diagnostic par la nécropsie** et l'examen des lésions est d'une très grande importance à cause de la pauvreté des signes cliniques, mais aussi à cause des limites du diagnostic de laboratoire. Il consiste principalement dans la recherche systématique des tumeurs qui peuvent exister dans un large champ d'organes ou de tissus (voir ci-dessus le chapitre « Clinique »). Toute modification de taille, de forme ou de couleur doit être notifiée. A cause de la spécificité des tumeurs sur les nerfs, tous les nerfs accessibles doivent être examinés : nerfs sciatiques des jambes, plexus sciatiques (en incisant légèrement le lobe moyen des reins), nerfs brachiaux, nerfs pneumogastriques, nerfs intercostaux. La comparaison entre les nerfs droits et les nerfs gauches montre souvent des dissymétries révélant les déformations tumorales. A défaut de lésions nerveuses, les organes principaux à explorer sont les gonades, le foie, la rate, les reins et les poumons. Sur les oiseaux abattus et plumés, des tumeurs nodulaires autour des follicules plumeux sont caractéristiques d'une forme cutanée (*skin leucosis*) presque toujours associée à l'hypertrophie du foie et de la rate. Sur les jeunes adultes, les atrophies prématurées des lobes du thymus et de la bourse de Fabricius sont une bonne confirmation des aspects tumoraux.

Pour le **diagnostic différentiel**, la constatation de tumeurs est presque toujours univoque. Néanmoins, l'hypertrophie générale des nerfs périphériques est observée dans l'avitaminose B2. Les tumeurs sur les organes doivent être distinguées des abcès et nécroses caractéristiques. Le problème le plus difficile est celui de la distinction avec les tumeurs de la leucose lymphoïde (due au rétrovirus du groupe leucose-sarcome aviaire) qui siègent principalement sur le foie, la rate et les reins et dont l'aspect n'est pas très différent des tumeurs de la maladie de Marek : l'âge plus avancé des malades et l'absence de tumeurs sur les nerfs constituent des présomptions de leucose lymphoïde.

Le constat de la diversité habituelle des lésions dans la maladie de Marek sur plusieurs cadavres est un bon élément de diagnostic différentiel.

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Il est entrepris lorsque la maladie est suspectée mais non confirmée par les examens cliniques et nécropsiques, en particulier pour l'identification des tumeurs par les techniques histologiques et cytologiques.

L'**histologie** doit pouvoir distinguer entre les processus tumoraux et les lésions dues aux abcès, inflammations, nécroses ou proliférations leucocytaires. Les prélèvements doivent être effectués à partir d'un grand nombre de tissus, qu'ils soient modifiés ou apparemment normaux à l'examen nécropsique. Dans tous les cas, les plexus sciatiques et brachiaux seront prélevés et positionnés de telle façon que les sections puissent être faites longitudinalement et non transversalement. La présence de cellules mononucléées dans les tissus sera recherchée par un nombre suffisant de coupes à différents niveaux : en effet, la distribution non homogène des tumeurs (voir le chapitre « Clinique ») pourrait conduire à des résultats négatifs si une seule coupe était effectuée. Lorsqu'un foyer est détecté, on devra essayer d'identifier entre elles les cellules lymphoïdes (lymphocytes, lymphoblastes, cellules hyperbasophiles, plasmocytes) afin de corrélér leur identité avec les lésions macroscopiques et les signes cliniques. La présence de tels foyers lymphoïdes est une bonne confirmation de maladie de Marek. Les petits foyers lymphoïdes observés chez des sujets normaux ou atteints d'une autre maladie reconnue sont probablement des microlésions dues à l'herpèsvirus spécifique. Ils peuvent être interprétés comme des formes latentes du processus tumoral chez des sujets résistants.

Le diagnostic histologique différentiel des tumeurs est souvent nécessaire lorsque la leucose lymphoïde est suspectée anatomiquement par des hypertrophies simultanées du foie, de la rate et des reins. Les tumeurs homogènes constituées de lymphoblastes peuvent être confondues avec la maladie de Marek aiguë, d'où l'importance des recherches sur les plexus nerveux qui sont très rarement atteints dans les leucoses lymphoïdes spontanées. Les autres tumeurs leucosiques (myéloblastoses, érythroblastoses) et sarcomateuses sont aisément identifiées et différenciées de celles de la maladie de Marek. Les tumeurs des réticulo-endothélioses, bien qu'expérimentalement assez proches de la maladie de Marek, sont limitées aux jeunes poulets et peuvent être identifiées par l'observation de cellules réticulaires polyédriques accumulées en gros foyers.

Néanmoins, le diagnostic histologique différentiel avec les leucoses lymphoïdes peut être difficile. Des moyens nouveaux peuvent être mis en œuvre dans un laboratoire expérimenté, par l'identification de la lignée lymphoïde tumorale. A partir de prélèvements de tissus frais tumoraux, il est assez facile d'isoler les cellules lymphocytaires par grattage léger dans une solution isotonique, de les laver et les traiter par des anticorps spécifiques dirigés contre les spécificités T et B. Les tumeurs seront attribuées à la maladie de Marek si la majorité des cellules est de type T, et à la leucose lymphoïde si la totalité des cellules est de type B. On peut aussi envisager de détecter à la surface de ces cellules les antigènes tumoraux spécifiques à la maladie de Marek (MATSA : Marek-associated tumour-specific antigen) (15, 18). Des progrès sont attendus pour pratiquer en routine ces examens cellulaires.

Le **diagnostic de laboratoire expérimental** par la recherche du virus de la maladie de Marek soulève des questions de principe. En effet, tous les troupeaux de poules sont contaminés, ce qui implique la présence constante de souches virales sauvages. De plus certains virus-vaccins dérivés de l'herpèsvirus de la Poule peuvent se transmettre horizontalement. De ce fait, la constatation de la présence du virus, par les moyens habituels du diagnostic virologique, ne peut être une preuve décisive de la présence de la maladie (10). Pour apporter une précision utile, il serait nécessaire de démontrer le caractère très pathogène des souches isolées et de vérifier que la vaccination habituelle ne protège pas contre elles. Cette démonstration est lente, difficile et très coûteuse, ce qui restreint son emploi. L'analyse en cours du génome viral donnera bientôt des sondes moléculaires capables d'identifier les diverses souches dangereuses (11, 13, 16, 30, 32).

La recherche des anticorps chez les oiseaux est aussi décevante pour le diagnostic que celle du virus. Tous les oiseaux peuvent porter des anticorps induits par les virus sauvages et les virus vaccinaux. On peut déjà discriminer les sérotypes antigéniques I, II, III de certaines souches. Les progrès de l'immunobiochimie peuvent aboutir à caractériser les anticorps spécifiques des souches très pathogènes (21, 28, 36, 37, 38).

De nombreux travaux ont été entrepris pour détecter des altérations spécifiques de la maladie de Marek dans le sang, le sérum ou le plasma des poulets infectés ou malades (nombre d'érythrocytes et de leucocytes, enzymes, protéines, globulines, etc.) (17). Pour l'instant, les résultats obtenus sont trop variables ou aléatoires pour confirmer ou orienter le diagnostic.

Si l'on compare toutes les méthodes décrites ci-dessus, on constate que l'examen approfondi des lésions est d'une très bonne valeur diagnostique lorsqu'il est complété par l'histologie et la cytologie (33).

PROPHYLAXIE

PROPHYLAXIE SANITAIRE ET HYGIÉNIQUE

La prophylaxie idéale consiste à **empêcher la transmission du virus**. A cause de l'ubiquité des sources de contagion, de la persistance de l'excrétion virale par les porteurs et de la résistance du virus libéré dans les poussières, elle ne peut être employée que dans les troupeaux destinés à l'expérimentation, ou dans les troupeaux de base de la sélection, troupeaux exempts de germes pathogènes (SPF). Il faut souligner que lorsqu'elle est appliquée avec succès contre la maladie de Marek, elle assure la protection contre un très grand nombre d'autres maladies contagieuses, bactériennes et virales. Elle peut aussi être utilisée lorsque des souches hautement pathogènes ont été identifiées dans une ferme.

Elle ne peut pas être préconisée dans les bâtiments possédant de larges ouvertures, mais seulement dans ceux qui sont à ventilation artificielle contrôlée à pression intérieure positive. Les bâtiments doivent posséder des sas d'habillage du personnel, des dispositifs d'alimentation des oiseaux et de sortie des œufs, des moyens de désinfection appropriés (formaldéhyde, rayons ultraviolets). Les œufs destinés à la reproduction doivent être désinfectés au plus tôt après la ponte, placés dans des incubateurs stérilisés, et éclos dans des salles à pression intérieure positive. Les poussins, qui sont extrêmement sensibles dans les premières semaines de la vie, doivent être élevés dans des locaux isolés, séparés des adultes.

Les conditions ci-dessus ne sont pas actuellement appliquées à cause du coût élevé des bâtiments et des contraintes imposées au personnel. Néanmoins, certaines d'entre elles peuvent diminuer l'intensité de la contagion naturelle ou la retarder pour les jeunes animaux.

La discussion sur la prévention doit être aussi étendue aux principes de **réglementation des échanges** d'oiseaux et de produits susceptibles de transmettre l'herpèsvirus responsable. Lorsqu'il s'agit de jeunes adultes ou de reproducteurs, il est actuellement impossible de proposer une réglementation logique puisque tous les oiseaux sont infectés, excréteurs de virus, et porteurs d'anticorps communs aux diverses souches virales. De longues recherches sont encore à poursuivre pour garantir l'absence d'un virus donné, par exemple, d'un virus hautement pathogène.

Les œufs fertiles provenant de reproducteurs infectés sont probablement contaminés par le dépôt de poussières virulentes sur la surface de la coquille. La désinfection habituelle ne garantit pas l'élimination complète du virus, même si elle réduit considérablement les risques de contagion. On peut penser que dans un avenir proche, des progrès apporteront une meilleure garantie de désinfection. Le fait que les reproducteurs n'ont pas souffert de mortalité due à la maladie de Marek ne permet pas d'affirmer qu'ils sont indemnes de virus.

La **prévention des tumeurs** chez les oiseaux infectés est très aléatoire. Les nombreux facteurs d'environnement occasionnant des stress sont parfois corrélés avec l'apparition de tumeurs. La prévention de ces stress est à perfectionner, en particulier par la réduction des transports et des transferts entre poulaillers et entre cages, par les soins attentifs de l'ambiance. Tous les perfectionnements de la prévention contre les autres maladies contagieuses peuvent conserver la résistance des oiseaux au développement des tumeurs.

PROPHYLAXIE MÉDICALE. VACCINATION

La vaccination contre les tumeurs de la maladie de Marek fut la première vaccination contre les cancers dans l'histoire de la biologie (9). A cause des difficultés de mise en œuvre de la prévention sanitaire, elle est le meilleur moyen actuel de lutte contre la maladie. Elle est répandue dans le monde entier. Elle consiste dans l'injection d'un virus vivant apathogène (virus du dindon—HVT) ou très peu pathogène (SBI, CVI 988, etc.), aux poussins à l'éclosion. Il est important que le virus vaccinal puisse se multiplier précocement, si possible avant la contagion par le virus sauvage dans les locaux infectés. La dose injectée et le mode d'injection sont codifiés par les producteurs de vaccins et doivent être scrupuleusement respectés. La protection au stade expérimental peut être supérieure à 80 % vis-à-vis d'une souche pathogène ordinaire. Vis-à-vis de souches très virulentes, ce pourcentage est plus faible. Des essais sont en cours pour produire des vaccins plus actifs, bivalents ou trivalents, contre ces souches très virulentes.

Bien que les vaccins protègent contre l'apparition des tumeurs, ils n'empêchent pas la multiplication active et l'excrétion du virus sauvage. Ceci explique qu'on ne peut donner des garanties de non contagion à des oiseaux vaccinés qui sont aussi des porteurs de virus. Cette vaccination efficace ne réduit pas les risques de transmission horizontale et par conséquent elle ne peut pas être interrompue.

Des échecs de vaccination conduisant à l'apparition d'enzooties sévères de maladie de Marek sont parfois décrits. Quelques-uns sont explicables par des erreurs de vaccination, une contagion précoce, ou une contagion par des souches très pathogènes. Les autres ne sont pas encore expliqués.

Des progrès sont attendus sur l'immunogénicité des vaccins, sur la vaccination dans l'œuf embryonné (34), sur la stimulation de l'immunité chez les oiseaux vaccinés.

PROPHYLAXIE GÉNÉTIQUE

La résistance aux tumeurs de maladie de Marek pourrait être exploitée pour créer des lignées résistantes ou éliminer les lignées sensibles. La plupart des travaux actuels ont pour but de détecter des marqueurs associés à la résistance aux tumeurs afin d'éviter les épreuves expérimentales longues et coûteuses (2, 12, 20). Bien que certaines lignées soient classées comme « résistantes », les oiseaux hébergent, multiplient et excrètent le virus sauvage comme ceux des lignées sensibles. La création de lignées résistantes à la multiplication virale pourrait être un avantage sensible en limitant l'excrétion du virus.

Aucune de ces lignées n'est actuellement commercialisée parce que la fixation d'un gène (ou des gènes) codant pour la résistance n'est pas aisée. Beaucoup de conditions sont requises : existence d'un gène marqueur fortement associé au génome de résistance, absence de corrélation génétique diminuant les performances, hérabilité d'un bon niveau pour une sélection rapide. Des essais sont en cours pour l'isolement de gènes liés aux réponses immunitaires et leur transfert direct ou indirect (par l'intermédiaire d'un vecteur viral) dans le génome de la Poule.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE

1. ASMUNDSON V.S. & BIELY J. (1932). — Inheritance and resistance to fowl paralysis (neurolymphomatosis gallinarum). I. Differences in susceptibility. *Can. J. Res.*, **6**, 171-176.
2. BACON L.D., KUAN CH'NG L. *et al.* (1986). — Tests of association of immunoglobulin allotype genes and viral oncogenesis in chickens. *Immunogenetics*, **23**, 213-220.
3. BEASLEY J.N., PATTERSON L.T. & MCWADE D.H. (1970). — Transmission of Marek's disease by poultry house dust and chicken dander. *Am. J. vet. Res.*, **31**, 319-344.
4. BIGGS P.M. (1961). — A discussion on the classification of the avian leukosis complex and fowl paralysis. *Br. vet. J.*, **117**, 326-334.
5. BIGGS P.M. & PAYNE L.N. (1967). — Studies on Marek's disease. I. Experimental transmission. *J. Natl. Cancer Inst.*, **39**, 237-280.
6. CAMPBELL J.G. (1961). — A proposed classification of the leukosis complex and fowl paralysis. *Br. vet. J.*, **117**, 316-325.
7. CAUCHY L. (1970). — Recherches virologiques expérimentales et infrastructurales sur une néoplasie : la maladie de Marek. Thèse Doc., Fac. Sci. Nat., Paris, 1-79.
8. CHURCHILL A.E. & BIGGS P.M. (1967). — Agent of Marek's disease in tissue culture. *Nature*, **215**, 528-530.
9. CHURCHILL A.E., PAYNE L.N. & CHUBB R.C. (1969). — Immunization against Marek's disease using a live attenuated virus. *Nature*, **221**, 744-747.
10. COUDERT F. & CAUCHY L. (1984). — Ubiquity and persistence of Marek's disease virus in tumoral and non-tumorous explants. *In* Latent herpesvirus infections in veterinary

medicine. Wittmann, Gaskel et Rziha (eds.). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, published by M. Nijhoff for the EEC, Boston, 459-468.

11. DAVIDSON I., MARAY T., MALKINSON M. & BECKER Y. (1986). — Detection of Marek's disease virus antigens and DNA in feathers from infected chickens. *J. Virol. Meth.*, **13**, 231-244.
12. DUNNINGTON E.A., MARTIN *et al.* (1986). — Resistance to Marek's disease in chickens selected for high and low antibody responses to lower case "S" sheep red blood cells. *Arch. Geflügelk.*, **50**, 94-96.
13. HIRAI K., NAKAJIMA K. *et al.* (1986). — Similarities and dissimilarities in the structure and expression of viral genomes of various strains immunologically related to Marek's disease virus. *Arch. Virol.*, **89**, 113-130.
14. HOFFMANN-FEZER G. & HOFFMANN R. (1980). — Anatomical distribution of T and B lymphocytes in Marek's disease. An immunohistochemical study. *Vet. Immunol. Immunopath.*, **1**, 113-123.
15. IKUTA K., UEDA S., KATO S. *et al.* (1984). — Isolation of monoclonal antibodies reactive with Marek's disease tumor-associated surface antigen. *Biken Journal*, **27**, 183-188.
16. ISFORD R.J., SITHOLE I., KUNG H.J. & VELICER L.F. (1986). — Molecular characterization of Marek's disease herpesvirus B antigen. *J. Virol.*, **59**, 411-419.
17. IVANOV V., BOUZOUKOVA T. & NIKOLOVA M. (1974). — Changements dans le métabolisme des glucides chez des poulets atteints de maladie de Marek. *C.R. Acad. Agri. G. Dimitrov*, **18**, 305-317.
18. LEE L.F., LIU X., SHARMA J.M. *et al.* (1983). — A monoclonal antibody reactive with Marek's disease tumor associated surface antigen. *J. Immunol.*, **130**, 1007-1011.
19. LERCHE M. & FRITZSCHE K. (1934). — Histopathologie und Diagnostik der Geflügel-lähme. *Z. Inf. Krank. Haustiere*, **45**, 89-109.
20. LONGENECKER B.M., PAZDERKA F., GAVORA J.S. *et al.* (1976). — Lymphoma induced by herpesvirus: resistance associated with a major histocompatibility gene. *Immunogenetics*, **3**, 401-407.
21. MALKINSON M., ORGAD U. & BECKER Y. (1986). — Use of letins to detect and differentiate subtypes of Marek's disease virus and turkey herpesvirus glycoproteins in tissue culture. *J. Virol. Meth.*, **13**, 129-133.
22. MAREK J. (1907). — Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern. *Dtsch. tier-ärztl. Wschr.*, **15**, 417-421.
23. NAZERIAN K. & WITTER R.L. (1970). — Cell-free transmission and *in vivo* replication of Marek's disease virus. *J. Virol.*, **5**, 388-397.
24. PAPPENHEIMER A.M., DUNN L.C. & CONE V. (1929). — Studies of fowl paralysis (neurolymphomatosis gallinarum). I. Clinical features and pathology. *Exp. Med.*, **49**, 63-89.
25. PAYNE L.N. (1985). — Marek's disease. Scientific basis and methods of control. M. Nijhoff, Boston, 1-355.
26. PAYNE L.N. & BIGGS P.M. (1967). — Studies on Marek's disease. II. Pathogenesis. *J. Ntl. Cancer Inst.*, **39**, 281-302.
27. PAYNE L.N., FRAZIER J.A. & POWELL P.C. (1976). — Pathogenesis of Marek's disease. *Int. Rev. Exp. Pathol.*, **16**, 59-153.
28. PURCHASE H.G. (1969). — Immunofluorescence in the study of Marek's disease. I. Detection of antigen in cell culture and an antigenic comparison of eight isolates. *J. Virol.*, **3**, 557-565.

29. PURCHASE H.G. (1985). — Clinical disease and its economic impact. *In* Marek's disease. Scientific basis and methods of control. L.N. Payne (ed.). M. Nijhoff, Boston, 17-42.
 30. ROSS L.J.N., MILNE B. & SCHAT K.A. (1984). — Restriction enzyme. *In* B.W. Calnek and J.L. Spencer (eds.). Proc. Int. Symp. on Marek's disease, Cornell, in press.
 31. SEVOIAN M., CHAMBERLAIN D.M. & COUNTER F. (1962). — Avian lymphomatosis. I. Experimental reproduction of the neural and visceral forms. *Vet. Med.*, **57**, 500-501.
 32. SILVA R.F. & WITTER R.L. (1985). — Genomic expansion of Marek's disease virus DNA is associated with serial *in vitro* passage. *J. Virol.*, **54**, 690-696.
 33. SHARMA J.M. (1985). — Laboratory diagnosis. *In* Marek's disease. Scientific basis and methods of control. L.N. Payne (ed.). M. Nijhoff, Boston, 151-176.
 34. SHARMA J.M. (1985). — Embryo vaccination with infectious bursal disease virus alone or in combination with Marek's disease vaccine. *Avian Dis.*, **29**, 1155-1169.
 35. SHARMA J.M., WITTER R.L., BURMESTER B.R. *et al.* (1973). — Public health implications of Marek's disease virus and herpesvirus of turkeys. Studies on human and subhuman primates. *J. Nat. Cancer Inst.*, **51**, 1123-1127.
 36. VAN ZANNE D., BRINKHOE J.M.A., WESTENBRINK F. *et al.* (1982). — Molecular biological characterization of Marek's disease virus. *Virology*, **121**, 116-132.
 37. VON BULOW V. & BIGGS P.M. (1975). — Differentiation between strains of Marek's disease virus and turkey herpesvirus by immunofluorescence assays. *Avian Path.*, **4**, 133-146.
 38. WESTENBRINK F., BRINKHOF J.M.A. & GIELKENS A.L. (1985). — Gel electrophoretic analysis of polypeptides from nucleocapsids of Marek's disease virus strains and herpesvirus of turkey. *Arch. Virol.*, **84**, 217-231.
 39. WILLEMART J.P., MONTLAUR D., VERGER M. *et al.* (1967). — La paralysie transitoire des poules domestiques. *Rec. Méd. vét.*, **143**, 253-261.
 40. WITTER R.L., NAZERIAN K., PURCHASE H.G. *et al.* (1970). — Isolation from turkeys of a cell-associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus. *Am. J. vet. Res.*, **31a**, 525-538.
 41. WITTER R.L., SHARMA J.M., CHASE W.B. *et al.* (1985). — Field trials to test the efficacy of polyvalent Marek's disease vaccines in layer and broiler breeder chickens. *Poultry Sci.*, **64**, 2280-2286.
-