

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE HADJ LAKHDAR BATNA 01
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES**



THESE

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES VETERINAIRES

Spécialité :

VIROLOGIE VETERINAIRE

Présentée par :

ABDELMALEK Imene

Thème

**ETUDE DES BRONCHOPNEUMONIES A VIRUS
RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) CHEZ LES RUMINANTS**

Les membres de jury

Président : HELEILI Nouzha

Examineur : BENNOUNE Omar

Examineur : KHENNENOU Tarek

Examineur : AIT- OUDHIA Khatima

Rapporteur : MAMACHE Bakir

Co-rapporteur : BOUDAUD Amine

Grade et Université

Pr. Université Batna 01.

Pr. Université Batna 01.

Pr. Université de Souk Ahras.

Pr. E.N.S.V. d'Alger.

Pr. Université Batna 01.

Pr. Université Batna 01.

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements et dédicaces

Avant tout je remercie Allah le miséricordieux, pour toutes les bénédictions. Je remercie Allah qui m'a accordé la puissance et la patience pour atteindre mon objectif et poursuivre mes études.

Mes premiers remerciements vont à mes encadrants, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant cinq ans, durant lesquelles j'ai appris tant de choses. Permettez-moi de vous exprimer ma sincère gratitude.

Professeur Mamache Bakir, pour avoir accepté de m'encadrer et me former le long de mon troisième cycle de formation. Pour tous vos conseils et orientations, pour votre compréhension et bienveillance. Merci de m'avoir supporté le long de ce travail.

Professeur Boudaoud Amine, pour avoir partagé votre temps précieux, pour votre disponibilité. Pour vos connaissances et expériences partagées. Pour vos encouragements qui m'ont permis de dépasser mes incertitudes en phase de rédaction ou lors d'expérimentations. Merci pour votre patience et guidance.

Professeur HELEILI Nouzha, qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de notre soutenance.

J'exprime mes sincères remerciements aux membres de jury :

Pr. Docteur BENNOUNE Omar.

Pr. Docteur KHENNENOU Tarek.

Pr. Docteur AIT- OUDHIA Khatima.

Merci d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Je remercie toute l'équipe du service d'immunologie et immuno-pathologie du CHU Benflis Touhami Batna, pour leur accueil et leur aide le long de ma période de travail, je remercie très chaleureusement Dr. Khanfri Yacine, Dr. Sadfi Soraya, Mr. Mebarki Moncef et tout le personnel du service pour leur professionnalisme.

Je remercie également le Pr. Ibrir pour m'avoir accueilli dans son service d'anatomie pathologique du CHU Benflis Touhami Batna. Je remercie Mr. Zakaria, Sara, Radia et Soumia pour leur contribution.

Je remercie Dr. Chiboub Bouthayna pour son temps partagé malgré la pression du travail au niveau du service, un grand merci.

J'adresse mes remerciements aux vétérinaires de l'abattoir des viandes rouges de Batna, pour leur aide et soutien lors de la réalisation des prélèvements. Dr. Kamel Idir, Dr. Benhecine Moncef, Dr. Djamila Ramdane, Dr. Djamila et Sihem.

Je remercie également Dr. Boughris Farid, Dr. Abdelmalek Ismail, Dr. Seghiri Hasna, pour m'avoir aidé dans les différentes étapes de réalisation des prélèvements.

Je remercie Dr. Benlamari Rachid, Directeur de la DSA de la wilaya de Batna pour m'avoir autorisé à accéder aux établissements vétérinaires et me faciliter les procédures de réalisation des prélèvements.

Je remercie mes collègues et amies pour leurs aide : Dr. Kouadria Walid, Dr. Benlamari Med Tahar, Dr. Djari Imen, Dr. Madaci Bouthaina.

Je remercie mon amie intime Dr. Messaoudane Hakima, pour m'avoir écouté, pour m'avoir soutenu. Merci pour m'avoir rendu le sourire aux moments difficiles.

J'exprime mes remerciements les plus sincères à ma famille, en premier Mama Chérie et Babi Chéri, sans vous je ne pourrais jamais le faire. Grace à vos douaa et vos orientations, votre temps et tous les sacrifices que vous avez fait pour moi. Je remercie mes frères Med Anis et Yacine, mes sœurs Ikram et kawthar pour leur aide, leur temps, leur écoute. Je vous aime et je ne saurais jamais comment vous remercier.

J'adresse mes remerciements à ma belle-famille, mon beau père, ma belle-mère qui m'a soutenu le long de mon travail, et m'a encouragé aux moments d'échecs, je te remercie. Mes belle-sœurs Soundous et Souha, merci pour être là. Mouiz Manel et Cila je suis reconnaissante pour votre soutien.

Je remercie infiniment mon mari pour son aide, sa compréhension, son soutien, ses encouragements et sa compagnie le long de mon travail.

Finalement, je dédie tous ce travail à mon fils Ghaith Abdelmoumin, mon petit cœur. Tu as vécu chaque partie de ce travail dès ta phase embryonnaire, et tu as marqué chaque partie par une étape de ta croissance. Je tirais ma force de tes câlins et sourires je t'aime à l'infini mon petit.

Sommaire

Introduction	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
1. Historique.....	2
2. Taxonomie	2
3. La structure du virion	3
4. Le génome viral.....	4
5. Les protéines virales	5
5.1 Les protéines non structurales	5
5.2 Les protéines de l'enveloppe.....	6
5.2.1 La petite protéine hydrophobe SH.....	6
5.2.2 La protéine G.....	6
5.2.3 La protéine F.....	7
5.3 Les protéines de la nucléocapside.....	7
5.4 Les protéines de la matrice.....	8
6. Les propriétés physico-chimiques du virus	9
7. Les sous-groupes antigéniques et génétiques du virus.....	10
8. Cycle de réplication du virus	10
8.1 Attachement et pénétration du virus	10
8.2 Transcription, traduction et réplication du génome.....	11
8.3 Assemblage des virions.....	12
9. Epidémiologie du Virus Respiratoire Syncytial Bovin	13
9.1 La prévalence de l'infection	13
9.2 La morbidité et mortalité chez les bovins	13
9.3 La transmission virale	13
9.4 Les espèces sensibles	14
9.5 La sensibilité des bovins	14
9.6 Cinétique de l'infection par le VRS.....	15
9.7 Tropicité virale.....	16
10. Pathogénie	17
11. Réponse de l'organisme à l'infection par le VRSB.....	19
11.1 La réaction immunitaire innée et immunomodulation.....	19
11.2 La réaction immunitaire spécifique humorale et cellulaire.....	20

11.2.1	La cinétique des anticorps.....	21
11.2.2	La réponse à médiation cellulaire.....	22
12.	Evolution clinique et lésionnelle.....	24
12.1	Lésions	25
13.	Diagnostic.....	26
13.1	Diagnostic direct.....	26
13.1.1	Isolement viral.....	26
13.1.2	Détection de l'ARN viral.....	27
13.1.3	Détection des antigènes viraux.....	27
13.1.3.1	Détection immuno-enzymatique des antigènes.....	27
13.1.3.2	Détection des antigènes par Immunohistochimie (IHC)	27
13.1.3.3	Détection des antigènes par Immunofluorescence	28
13.2	Diagnostic indirect.....	28
13.2.1	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).....	28
14.	Traitement de l'infection par le VRSB	29
15.	Prophylaxie sanitaire et médicale	30
15.1	Prophylaxie sanitaire.....	30
15.2	Prophylaxie médicale.....	30
15.2.1	Vaccins à virus inactivé	32
15.2.2	Vaccins à virus vivants atténués.....	32
15.2.3	Vaccins sous-unitaires	33
15.2.4	Vaccins vivants modifiés par génie génétique	33

PARTIE EXPERIMENTALE

1.	Matériel et méthodes	34
1.1	Zone d'étude et population cible	34
1.2	Etude sérologique	36
1.2.1	Réalisation des prélèvements sanguins	36
1.2.2	Technique ELISA indirecte.....	36
1.2.3	Préparation des échantillons.....	38
1.2.4	Réalisation du test.....	38
1.3	Échantillonnage du tissu pulmonaire	40
1.4	Technique d'immunofluorescence directe	41
1.4.1	Réalisation du test.....	41

1.5	Etude histo-pathologique.....	42
1.5.1	Réalisation de la technique.....	43
1.6	Analyse statistique	44
2.	Résultats.....	44
2.1	ELISA Indirecte.....	44
2.2	Immunofluorescence directe	45
2.3	Histopathologie.....	48
3.	Discussion.....	49
	Conclusion.....	55
	Perspectives et recommandations	56
	Références	58
	Résumé.....	87

Liste des photos

PHOTO 1 : OBTENTION DES SERUMS APRES CENTRIFUGATION ET LEUR SEPARATION EN ALIQUOTES DANS DES EPPENDORF DE 1.5 ML (ORIGINALE).	36
PHOTO 2 : LES COMPOSANTS DE LA TROUSSE (KIT ELISA) (ORIGINALE).....	37
PHOTO 3 : APPARITION DE LA COLORATION BLEUE APRES L'AJOUT DE LA SOLUTION CHROMOGENE (ORIGINALE).....	39
PHOTO 4 : VIREMENT DE LA COLORATION VERS LE JAUNE APRES L'ADDITION DE LA SOLUTION D'ARRET (ORIGINALE).....	40
PHOTO 5 : ASPECT MACROSCOPIQUE PATHOLOGIQUE AU NIVEAU DES LOBES CRANIAUX DES POUMONS (ORIGINALE).	41
PHOTO 6 : CRYO-SECTIONS PULMONAIRES DES BOVINS POSITIFS AU TEST D'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (IFD)	46
PHOTO 7 : PRINCIPALES LESIONS MICROSCOPIQUES ASSOCIEES A L'INFECTION PAR LE VRSB...49	

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : INTERPRETATION DES RESULTATS DU TEST ELISA INDIRECT SELON LA VALEUR DU RAPPORT ECHANTILLON/CONTROLE +.	39
TABLEAU 2 : TAUX DE POSITIVITE AU VRSB DETERMINES PAR ELISA ET IFD DANS LES DIFFERENTS GROUPES D'AGE	47

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL BOVIN (VALARCHER ET TAYLOR, 2007).....	9
FIGURE 2 : TRANSCRIPTION, TRADUCTION ET REPLICATION DE L'ARN DU VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL BOVIN (VALARCHER ET TAYLOR, 2007)	12
FIGURE 3 : L'INTERACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE INNE LORS D'INFECTION VIRALE (MAKOSCHEY ET BERGE, 2021)	20
FIGURE 4 : LE ROLE DE LA REPOSE IMMUNITAIRE DANS LE CONTROLE DANS LA PROPAGATION DE L'INFECTION (MAKOSCHEY ET BERGE, 2021)	23
FIGURE 5 : CARTE GEOGRAPHIQUE REPRESENTANT LA ZONE DE L'ETUDE (REALISEE PAR QGIS® DESKTOP 3.28.10).	35

FIGURE 6 : RESUME GRAPHIQUE DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	35
FIGURE 7 : NIVEAUX DES TITRES EN ANTICORPS EN FONCTION DES DIFFERENTES CATEGORIES D'AGE.	45
FIGURE 8 : CONCORDANCE ET DIVERGENCE DES TESTS ELISA ET IFD SUR LES 102 ECHANTILLONS CO-TESTES.....	47

Liste des abréviations

VRSB : Virus Respiratoire Syncytial Bovin

CMRB : le Complexe des Maladies Respiratoires Bovines

RT-PCR : Retro-Transcriptase polymerase Chain Reaction

IFD : ImmunoFluorescence Directe

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ECP : Effet Cyto Pathgène

VRSH : Virus Respiratoire Syncytial Humain

VRSO : Virus Respiratoire Syncytial Ovin

VRSC : Virus Respiratoire Syncytial Caprin

SH : Small Hydrophobe

M 2-1 : Matrice protein 1

M 2-2 : Matrice protein 2

ARN : Acide Ribo Nucléique

nt : Nucléotide

RNP : RiboNucléoProtéine

le : région « leader »

AA : Acide Aminé

ORF: Open Reading Frame

HN: Hemaglutinine Neuraminidase

AC: Anticorps

POLY A : queue poly adénylée

F1 : Furine 1

F2 : Furine 2

L : Polymérase

pH: Potentiel Hydrogène

GAGS : GlucosAminoGlycanes

GS : Signal Gene

GE: End Gene

IFN : Inteferon

BVDV : Virus de la Diarrhée Bovine

BHV1 : Herpes Virus Bovin

IL : Interleukines

TNF : Tumor Necrosis Fctor

IgM : Immunoglobulines M

IgG : Immunoglobulines G

LTC : Lymphocytes T cytotoxiques

TLR : Récepteurs Toll Like

NK : Natural Killer

pi : Post Infection

EN : Ecouvillonnage nasal

EO : Ecouvillonnage oculaire

ET : Ecouvillonnage trachéal

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

DOc : Densité Optique corrigée

PBS : Phosphate Buffered Saline

VPIB : Virus de la Pneumonie Interstitielle Bovine

BPIV : Virus de la ParaInfluenza Bovine

CoVb : Corona Virus Bovin

Introduction

Le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB) est l'un des pathogènes majeurs impliqués dans le complexe des maladies respiratoires bovines (CMRB). Il cible préférentiellement l'appareil respiratoire inférieur, causant une pneumonie souvent sévère chez les jeunes veaux naîfs et les vaches en péri-partum (Hägglund et al., 2022). Les pertes économiques sont liées aux effets pathogènes directs du virus, mais aussi aux surinfections bactériennes auxquelles le bovin devient particulièrement prédisposé. La transmission du VRSB est horizontale, par les aérosols (Mars et al., 1999), et est donc favorisée par le contact étroit entre les animaux, une situation que l'on observe notamment dans la salle de traite des vaches et les ateliers d'engraissement des taurillons.

Les épisodes infectieux s'observent surtout en hiver (Van der Poel et al., 1993), mais le caractère endémique du virus rend possibles les réinfections durant toute l'année. La présence de veaux immunologiquement naîfs et le faible rôle protecteur des anticorps viro-induits expliquent en grande partie la pérennité de l'infection dans l'élevage.

Plusieurs tests ont été validés pour la détection de l'infection par le VRSB. Bien que les tests d'amplification génique surpassent les tests sérologiques et antigéniques en termes de sensibilité et de spécificité, leur efficacité peut être compromise par la labilité du virus en milieu extérieur. En effet, des résultats négatifs obtenus par RT-PCR peuvent parfois nécessiter une amplification de la charge virale via la culture cellulaire, une méthode qui s'avère souvent inefficace en raison de cette même labilité du VRSB (West et al., 1998).

Le VRSB est aujourd'hui de distribution mondiale. Sa circulation dans les exploitations de bovins en Algérie est fortement suspectée sur la base des lésions pulmonaires, mais jamais confirmée par aucun des moyens de diagnostic virologique ou immunologique. Ce constat a fortement stimulé l'initiative de la présente étude, dont l'objectif premier est de déterminer la prévalence de l'infection par le VRSB au sein de la population bovine dans l'Est du pays via des tests immunologiques. Dans cette optique, nous avons cherché à démontrer la circulation du virus via la détection de l'antigène viral à localisation tissulaire et des anticorps circulants spécifiques du VRSB, en mettant respectivement en œuvre un test d'immunofluorescence directe (IFD) et un test ELISA indirect. Le dépistage, mené entre 2022 et 2023, a couvert les régions de Batna, Constantine, Khenchela et Sétif

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

ETUDE DES BRONCHOPNEUMONIES A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) CHEZ LES RUMINANTS

1. Historique

Durant l'automne 1955, un épisode de maladies respiratoires est apparu chez des chimpanzés du laboratoire de Washington, D.C., ainsi que des employés qui y travaillaient (Morris et al., 1956). Le virus isolé de ce foyer a été appelé « Chimpanzé Coryza Agent », avant d'être baptisé « Respiratory Syncytial Virus » en raison de son effet cytopathogène (ECP) en culture cellulaire (Chanock et Roizman, 1957).

Au début, l'étude du virus a été difficile à cause de son caractère thermolabile et sa faible croissance en culture cellulaire, ce n'est qu'à partir du développement de nouvelles techniques immunologiques et biotechnologiques (ELISA, Immunohistochimie, Immunofluorescence) que son étude est devenue plus facile.

Des investigations menées au début des années 1960 ont permis d'établir l'implication du Virus Respiratoire Syncytial Humain (VRSH) dans les maladies respiratoires chez les enfants (Chanock et al., 1961). Dix ans après, un virus ressemblant au VRSH a été isolé chez les bovins durant une épizootie de maladies respiratoires en Suisse et fut appelé Virus Respiratoire Syncytial Bovin (VRSB) (Paccaud et Jacquier, 1970). Par la suite, au début des années 1980, il a été démontré que le VRSB était endémique dans la population bovine (Baker et al., 1986; Stott et al., 1980; Thomas et al., 1980; Uttenthal et al., 1996).

La découverte des différents VRS suit l'ordre suivant : Virus Respiratoire Syncytial Humain (VRSH), Virus Respiratoire Syncytial Bovin (VRSB), Virus Respiratoire Syncytial Ovin (VRSO) et enfin, Virus Respiratoire Syncytial Caprin (VRSC).

2. Taxonomie

Le VRSB appartient à l'ordre des *Mononegavirales* (Bunt et al., 2005), ce dernier renferme plusieurs familles virales qui sont : les familles des *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Filoviridae*, *Bornaviridae* et celle des *Pneumoviridae* qui a été créée en 2016 (Makoschey et Berge, 2021).

Les virus appartenant à cet ordre sont tous des virus enveloppés, possédant des glycoprotéines de surface et ont un génome formé d'un ARN simple brin de polarité négative (Maclachlan et Dubovi, 2010).

Les différences entre les familles de cet ordre concernent principalement la taille du génome, la structure de la nucléocapside, le site de transcription et réplication du génome, la taille et la morphologie du virion, le spectre d'hôte, la spécificité tissulaire du virus, et sa pathogénie (Maclachlan et Dubovi, 2010).

La famille des *Pneumoviridae* comprend deux genres :

Le genre *Metapneumovirus* et le genre *Orthopneumovirus* auquel appartiennent le *Pneumovirus* des souris et le VRSB, VRSH, VRSO et VRSC.

Tous les VRS sont similaires du point de vue structurale et antigénique avec la particularité que le VRSB et le VRSC sont les plus proches (Smith, Lehmkuhl, et Phillips, 1979; Lehmkuhl, Smith, et Cutlip, 1980; Trudel et al., 1989; Alansari et Potgieter, 1994).

3. La structure du virion

Sous microscope électronique, les virions du VRS semblent avoir une morphologie très pléomorphe, avec une forme arrondie de 150-350 nm de diamètre, ou une forme filamenteuse qui peut atteindre une longueur de 5 µm et un diamètre variable entre 60-100 nm (Trudel et al., 1989).

Le VRSB est un virus enveloppé. Son enveloppe est formée par une membrane lipidique de 7 à 15 nm d'épaisseur dérivée de la cellule hôte. L'enveloppe est recouverte de projections cubiques de 7 à 19 nm de longueur (Larsen, 2000), ces projections sont séparées et organisées sous forme de spicules à la surface, formant les trois protéines transmembranaires qui sont :

- La glycoprotéine G,
- La protéine de fusion F,
- La petite protéine hydrophobe SH (Collins et al., 2001)
- La face interne de l'enveloppe comprend la protéine matrice M et les facteurs M2-1 et M2-2.

Le virion possède une nucléocapside à symétrie hélicoïdale de 1 µm de longueur approximativement et de 13 à 14 nm de diamètre (Maclachlan et Dubovi, 2010). Elle est constituée d'une nucléoprotéine (N), une phosphoprotéine (P), la protéine (L) qui est une ARN-polymérase ARN-dépendante ainsi que l'ARN génomique (Valarcher et Taylor, 2007).

Le VRSB ainsi que le VRSC s'organisent en réseau où les particules virales sont liées par des ponts de 12 ± 3 nm dont le rôle est encore indéterminé (Valarcher et Taylor, 2007).

4. Le génome viral

Le génome viral est constitué d'un ARN simple brin de polarité négative non segmenté d'environ 15000 nucléotides (nt) de long codant pour 10 ARNm qui seront par la suite traduits en 11 protéines virales (Valarcher et Taylor, 2007). Sa taille suit « La règle de six » c'est-à-dire que le nombre de nucléotides est le multiple de six selon l'équation suivante : $nt = 6n + 0$, ce qui semble avoir une fonction dans les propriétés de liaison de la protéine N à la molécule d'ARN (Maclachlan et Dubovi, 2010).

Quelle que soit la structure du virion il ne contient qu'une seule particule fonctionnelle du génome qui sera le gabarit utilisé pour la transcription et la réplication (Valarcher et Taylor, 2007). Ce dernier est contenu dans un complexe de ribonucléoprotéine (RNP), et seule la forme liée au complexe RNP constitue une matrice pour l'ARN polymérase (Grosfeld et al., 1995; Yu et al., 1995).

L'organisation du génome des Orthopneumovirus est différente dans l'ordre des gènes d'enveloppe par rapport aux Métapneumovirus (Rima et al., 2017). Plus de 85% de ce génome code pour des protéines (Huang et Wertz, 1982).

L'ARN génomique ne possède pas une coiffe à l'extrémité 5', n'est pas polyadénylé à l'extrémité 3' et il renferme des gènes non codants fonctionnels (Maclachlan et Dubovi, 2010). Ces derniers sont des promoteurs extra-géniques situés aux extrémités de l'ARN (Buchholz et al., 1999).

La région « Leader » (le) située à l'extrémité 3' de l'ARN est formée de 45 nt (1nt de plus par rapport au VRSH A2) (Buchholz et al., 1999). Cette région stimule la transcription successive de l'ARN leader et des ARN sous-génomiques dans l'ordre :

3'-le-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5'

La région « Leader » est également responsable de la synthèse d'un ARN anti-génomique complet (Maclachlan et Dubovi, 2010).

La région « Trailer » située à l'extrémité 5' extra-génique du génome est formée de 161nt (6nt de plus par rapport au VRSH A2). Elle représente la région trailer la plus longue de cette famille virale (Buchholz et al., 1999).

Il a été démontré que la région 3' anti-génomique qui complète la région 5' extra-génique du génome, connue sous le nom trailer agit en Cis et favorise la synthèse répllicative des ARNm génomiques complets (Maclachlan et Dubovi, 2010).

5. Les protéines virales

5.1 Les protéines non structurales

L'existence des deux protéines non structurales NS1 et NS2 est l'une des particularités majeures des Pneumovirus.

La protéine NS1, formée de 136 AA est codée par un gène de 524 nt, alors que la protéine NS2 est constituée de 124 AA et est codée par un gène de 488 nt (Pastey et Samal, 1995). L'un et l'autre gène sont dépourvus de queue. La transcription des protéines NS s'effectue abondamment dans la cellule infectée, bien que ces protéines soient faiblement détectées dans les virions purifiés.

La protéine NS1 est un inhibiteur puissant de transcription et de réplication d'ARN, la NS2 possède le même rôle d'inhibition mais à un degré moindre par rapport à la protéine NS1 (Atreya et al., 1998). Cette dernière n'est pas nécessaire à la propagation du virus *in vitro* (Buchholz et al., 1999).

Il a été démontré que la protéine NS1 co-précipite avec la protéine M et que la protéine NS2 est co-localisée avec P et N, mais ne co-précipite pas avec d'autres protéines virales dans sa fonction (Evans et al., 1996).

Ces protéines virales jouent un rôle important dans la régulation des IFN α/β , et ne sont pas essentielles pour la réplication du virus.

5.2 Les protéines de l'enveloppe

5.2.1 La petite protéine hydrophobe SH

La protéine SH (small hydrophobe) est une petite protéine codée par un ARNm possédant des ORF majeurs. Les séquences nucléotidiques codant pour deux protéines SH de deux souches différentes de VRSB varient entre 462 et 566 nt produisant des polypeptides de 73 à 81 AA, respectivement (Samal et Zamora, 1991; Anderson et al., 1992).

Cette protéine intégrée dans la membrane varie entre les différents VRSB isolés avec une différence d'AA estimée à 13% (Røntved et al, 2000). La protéine SH se présente sous forme glycosylée (SHg (13-15 kDa), SHp (21-30 kDa)) ou non glycosylée (SHo (7,5 kDa), SHt (4.8 kDa)).

Le rôle de la protéine SH n'est pas bien défini (Karger et al., 2001). Elle n'est pas indispensable pour la réplication *in vitro* ou *in vivo* du virus mais elle semble jouer un rôle lors de la fusion virus-cellule par interaction avec la protéine F (Feldman et al., 2001; Heminway, 1994).

5.2.2 La protéine G

L'ARNm codant pour la protéine G est de 838 nt de longueur en excluant la queue poly A, avec une seule ORF codant pour le polypeptide (Lerch et al., 1990; Larsen et al., 1998).

La protéine G présente une séquence d'AA unique avec aucune similarité aux autres protéines des virus à ARN (Lerch et al., 1990). Leur nombre est variable de 257 à 263 AA en fonction du virus isolé (Mallipeddi et Samal, 1993).

C'est une glycoprotéine de type II possédant un domaine d'ancrage situé entre l'AA 38 et 66, cette glycoprotéine est différente de point de vue structural du reste des homologues (HN et protéine H) (Wertz et al., 1985; Langedijk et al., 1996; Langedijk et al., 1997).

C'est une lourde protéine glycosylée non globulaire ressemblant aux mucines cellulaires et se présente sous forme d'un multimère (Dimère ou Trimère), cette dernière est synthétisée sous 2 formes, une ancrée à la membrane virale et l'autre sous forme libre qui peut jouer un rôle d'appât en contraignant les AC neutralisants (Makoschey et Berge, 2021; Bukreyev et al., 2008). Environ 80% de la glycoprotéine G est synthétisée sous forme libre 24 heures post infection (Hendricks et al, 1988; Cortjens et al, 2019).

Son rôle a été défini en tant que protéine majeure d'attachement car les AC anti-protéine G inhibent la fixation du virus à la cellule cible (Levin et al., 1987). Elle est classée également comme un antigène majeur protecteur du VRSB (Taylor et al., 1997; Taylor et al., 1998).

5.2.3 La protéine F

La protéine F (fusion) des VRS est similaire fonctionnellement et structuralement aux protéines F des autres paramyxovirus (Richardson et al., 1986).

L'ARNm codant pour cette protéine comprend 1899 nt en excluant la queue poly-A. Le gène possède une seule ORF qui donne après traduction, 574 AA (Lerch et al., 1991; Pastey et Samal, 1993) avec une grande stabilité dans sa forme chez les différents VRSB isolés.

Cette protéine est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif F0 qui doit subir un clivage protéolytique en deux séquences de furine pour donner la forme active composée de deux sous-unités F1 et F2. Ce clivage conduit à la formation d'un petit peptide de 27 AA (pep 27) homologue des tachykinines, une famille de peptides bioactifs et est situé entre les deux sites de clivage (Zimmer et al., 2002; Zimmer et al., 2003).

La protéine F est responsable de la pénétration du virus par fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule hôte, ainsi que la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme cellulaire.

Elle est également à l'origine de la fusion entre les membranes cellulaires des cellules infectées et non infectées donnant naissance à la formation des cellules géantes multinucléées ou syncytia.

5.3 Les protéines de la nucléocapside

La nucléocapside est constituée par la nucléoprotéine N, la phosphoprotéine P et la polymérase L. L'ARNm codant pour N est formé de 1196 nt (Samal et al., 1991), et celui de la phosphoprotéine P est formé de 860 nt (Mallipeddi et Samal, 1992) alors que celui de la polymérase est de 6552 nt de long, les trois ARNm étant sans queue poly A. Ces ARNm seront traduits en protéines de 391 (Samal et al., 1991), 241 (Alansari et Potgieter, 1994) et 2162 (Yunus et al., 1998) AA de long, respectivement.

Chacune de ces protéines est responsable d'un certain nombre de fonctions, où la polymérase L ARN-polymérase ARN-dépendante est responsable de la transcription et la réplication virale (Yunus et al., 1998). Elle est identique à 84% chez le VRSB et le VRSH

(Buchholz et al., 1999) et la comparaison de cette protéine avec les séquences des virus à ARN simple brin de polarité négative non segmenté a révélé la présence de 4 motifs conservés et communs à toutes les ARN-polymérase ARN-dépendante (Poch et al., 1990).

La phosphoprotéine P à son tour présente une chaperonne pour la nucléoprotéine sous sa forme soluble. Elle est impliquée également dans la régulation de la transcription-réplication virale. La proportion élevée en Serine et Thréonine (17%) reflète la phosphorylation profonde de cette dernière. Il s'est avéré que la phosphorylation post-traduction est à l'origine des différences structurales entre les virus isolés (Shadomy et al., 1997).

En dernier, vient le rôle potentiel de la nucléoprotéine N qui forme un complexe avec P, L et probablement la M2-2. Elle constitue l'élément majeur de la nucléocapside qui protège l'ARN génomique viral des ARNases (Mallipeddi et al., 1996; Samal et al., 1991), et joue également un rôle de transition entre les phases de transcription et réplication de l'ARN viral ((Mallipeddi et al., 1996).

5.4 Les protéines de la matrice

Le VRS possède trois protéines de matrice contrairement aux virus de la famille des Paramyxoviridae : La protéine M, et les deux protéines M2-1 et M2-2.

La protéine M est formée de 256 AA et est codée par un ARNm de 938nt sans queue poly A. Elle se localise sur la face interne de l'enveloppe virale et joue un rôle important dans la formation des particules pseudo-virales (Teng et Collins, 1998), car elle est impliquée dans l'interaction entre la nucléocapside virale et la membrane cellulaire lors d'assemblage, maturation, et formation de progéniture virale (Larsen, 2000; Ghildyalet et al., 2006).

Les deux autres protéines de matrice M2-1 et M2-2 sont issues de la traduction du même gène ARNm-M2 ayant deux ORF superposés où l'ORF1 code pour la M2-1 de 194 AA et l'ORF2 code pour la M2-2 de 83 à 90 AA (Ahmadian et al., 1999; Bermingham et Collins, 1999). Ces deux protéines ont deux rôles distincts où la M2-1 constitue un facteur d'anti-terminaison qui incite l'élongation de la chaîne transcriptionnelle et augmente la fréquence de lecture des jonctions des gènes (Hardy et Wertz, 1998), et la M2-2 régule la transition de la transcription à la réplication de l'ARN (Bermingham et Collins, 1999).

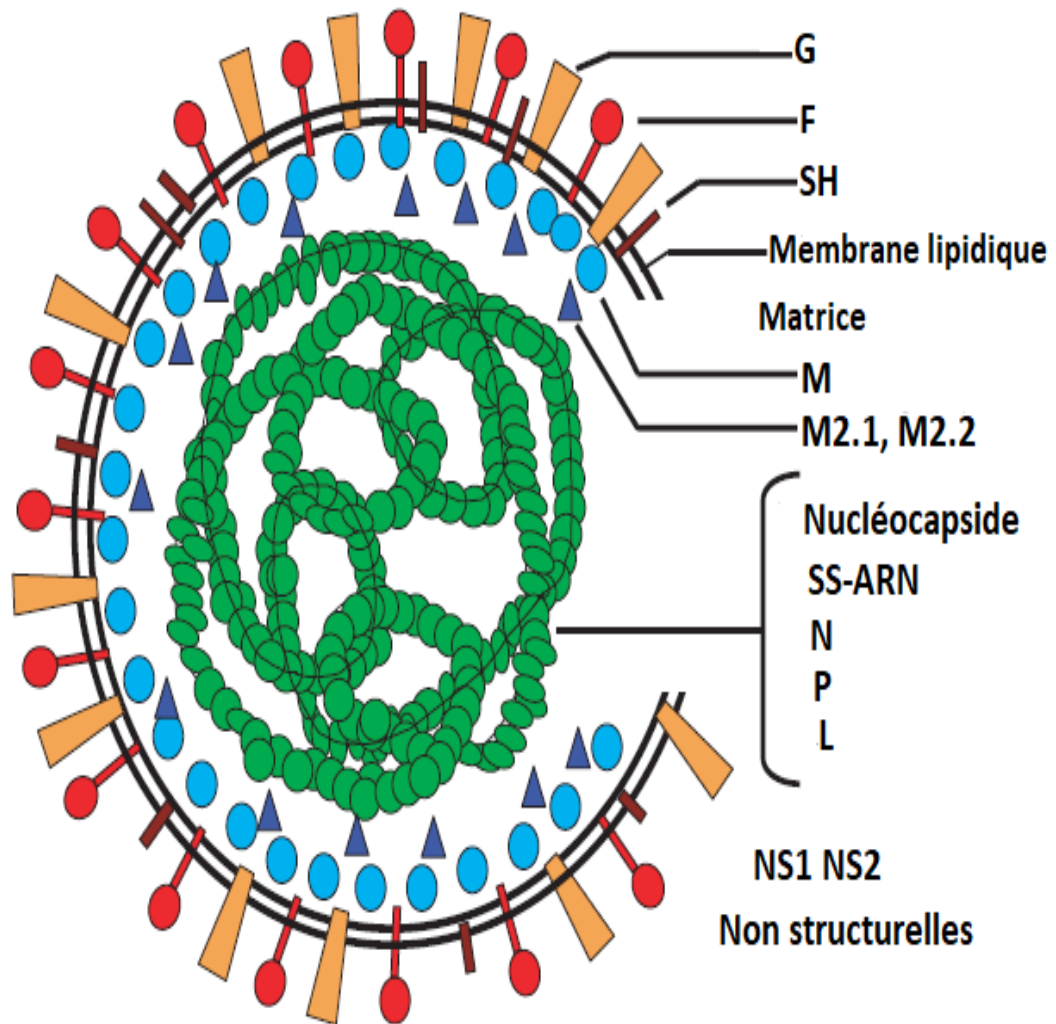


Figure 1 : Représentation schématique du virus respiratoire syncytial bovin (Valarcher et Taylor, 2007)

6. Les propriétés physico-chimiques du virus

Le VRSB est un virus extrêmement fragile dans le milieu extérieur et sa sensibilité ou résistance sont étroitement liées aux conditions de l'environnement. Quant à la sensibilité du virus, elle est liée à l'exposition aux valeurs basses de pH (<4) (Larsen, 2000), ainsi que l'exposition à l'éther, le chloroforme, et autres solvants (Paccaud et Jacquier, 1970; Smith, Frey, et Dierks, 1975).

L'infectivité du virus peut être compromise suite à une exposition de 30 min à 56°C ou pendant plusieurs heures à 37°C. Les cycles répétés congélation-décongélation peuvent aussi compromettre l'infectivité du virus.

Les températures très basses de congélation confortent la résistance du virus qui devient très stable à une température de -50°C pour plusieurs mois (Larsen, 2000) et son infectivité diminue peu à peu en quelques semaines lorsqu'il est stocké à -20°C (Inaba et al., 1973).

7. Les sous-groupes antigéniques et génétiques du virus

La classification antigénique et génétique du VRSB a été établie après des études strictes (Furze et al., 1994; Schrijver et al., 1996, Larsen et al., 1998; Valarcher et al., 2000; Nettleton et al., 2003), basées sur la réactivité vis-à-vis d'anticorps monoclonaux (Mab) dirigés contre la protéine G (Furze et al., 1994 ; Schrijver et al., 1996; Furze et al., 1997; Larsen et al., 1998), ainsi que sur les séquences nucléotidiques de la protéine G, la protéine F ou N (Mallipeddi et Samal, 1993 ; Furze et al., 1997; Prozzi et al., 1997; Stine et al., 1997; Larsen et al., 1998). Ainsi, les tests utilisant des Mab spécifiques de la protéine G ont permis de définir quatre sous-groupes antigéniques, A, B, AB, et VRSB non-groupé. Le sous- groupe B n'a pas été détecté depuis 1976 (Spilki et al., 2006). De la même façon, le séquençage des gènes codant les protéines G, F et N a permis de distinguer six sous-groupes basés sur la protéine G, et cinq sous-groupes basés sur la protéine F ou N (Valarcher et al., 2000).

Le VRSB est sans cesse en évolution, probablement en raison des réponses immunitaires induites par la vaccination (Valarcher et al., 2000). Le degré de variabilité génétique du VRSB, estimé à 1%, est considéré comme faible par rapport à la variabilité observée chez le VRSH (Prozzi et al., 1997).

8. Cycle de réplication du virus

Toutes les étapes classiques du cycle réplcatif du VRSB se déroulent au niveau du cytoplasme.

8.1 Attachement et pénétration du virus

La glycoprotéine virale G assure la fixation du virus à la cellule cible après reconnaissance du ligand compatible (Maclachlan et Dubovi, 2010). Cette fixation, responsable de la spécificité d'hôte du virus, serait non spécifique (Teng et Collins, 1999),

mais l'entrée du virus dans la cellule hôte s'effectue selon un mécanisme G-indépendant grâce à la sous unité F de la protéine F de fusion (Schlender et al., 2003).

L'attachement du VRSB à la cellule hôte implique donc à la fois la glycoprotéine G qui se fixe non spécifiquement aux glycosaminoglycans (GAGs) et induit, de ce fait, l'accès de la sous-unité F2 à un récepteur cellulaire spécifique.

Après l'attachement à la cellule, la protéine F induit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique à un pH physiologique (Maclachlan et Dubovi, 2010). Par la suite, le complexe RNP est libéré dans le cytoplasme pour initier les étapes suivantes du cycle.

8.2 Transcription, traduction et réplication du génome

La libération du complexe RNP dans le cytoplasme est suivie de l'initiation par les protéines N, P, L de l'étape de la transcription qui se fait dans le sens 3' → 5'.

La polymérase commence la synthèse des ARNm à partir de l'ARN génomique en entrant en contact avec la région « Leader » et transcrit progressivement le génome en 10 ARNm en impliquant des mécanismes séquentiels de synthèse/arrêt pour produire l'ARN subgénomique. Cette transcription est guidée par des signaux courts et conservés qui encadrent chaque gène codant l'ARNm avec un signal de transcription du gène du départ (GS) et un signal de transcription pour le gène de la fin (GE) (Kuo et al., 1996; Kuo et al., 1997).

Les gènes proches du promoteur sont transcrits fréquemment en comparaison avec les autres gènes et cela est dû au décrochage de plus en plus fréquent de la polymérase lorsqu'elle avance vers l'extrémité 5'.

La réplication de l'ARN commence lorsque la polymérase passe au mode de lecture résultant de la synthèse d'un ARN⁺ intermédiaire qui sert de matrice pour la réplication d'ARN génomique de sens négatif. Le signal de début de réplication dépend de la quantité de protéines virales synthétisées, principalement la nucléoprotéine N.

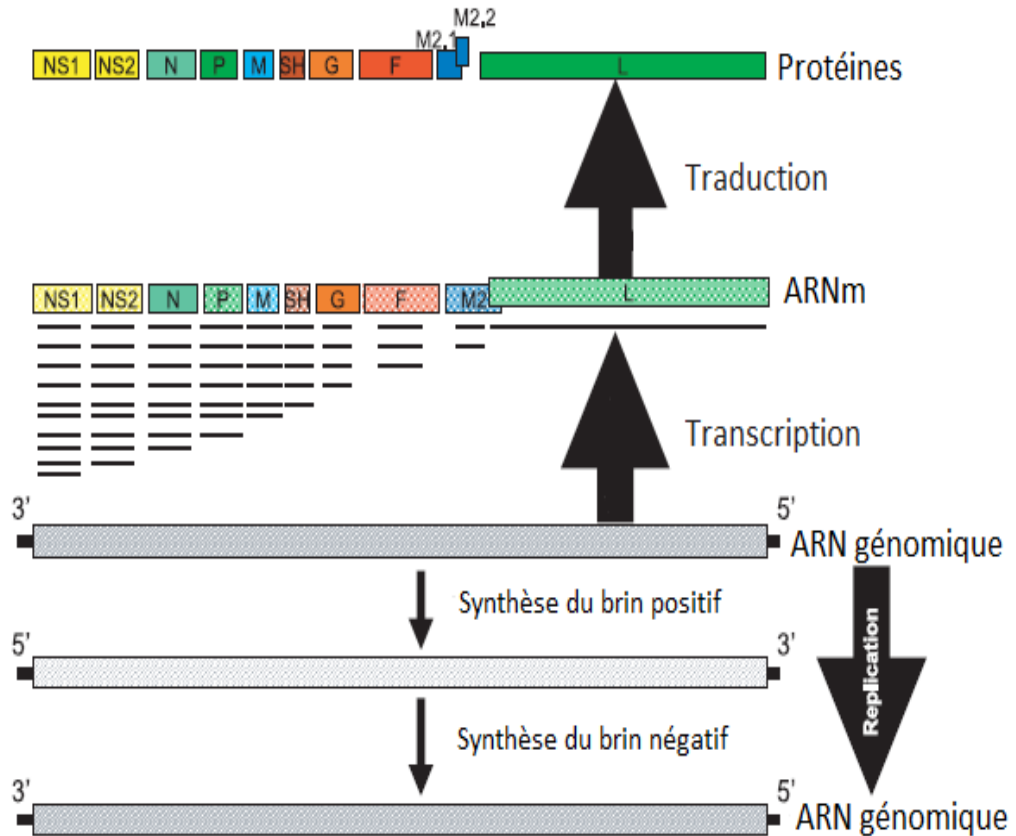


Figure 2 : Transcription, traduction et répllication de l'ARN du virus respiratoire syncytial bovin (Valarcher et Taylor, 2007)

8.3 Assemblage des virions

La nucléocapside est assemblée dans le cytoplasme et migre avec la protéine de matrice vers la membrane cytoplasmique où sont organisées les glycoprotéines virales.

Le bourgeonnement de nouvelles particules virales après leur assemblage peut se faire directement à la surface des cellules infectées ou par des vésicules cytoplasmiques. Arslanagic et al. (1996), et Zhang et al. (2002) rapportèrent qu'autant pour le VRSH que pour le VRSB, le bourgeonnement se fait à la partie apicale des cellules épithéliales des voies respiratoires.

9. Epidémiologie du Virus Respiratoire Syncytial Bovin

9.1 La prévalence de l'infection

La distribution du VRSB est mondiale. Le virus a été isolé dans les élevages en Europe, en Amérique et en Asie (Paccaud et Jacquier, 1970; Inaba et al., 1972; Smith et al., 1974) avec des fréquences plaçant l'infection par ce dernier en premier rang des pathologies respiratoires. Une séroprévalence de 30-70% a été détectée dans les troupeaux (Ames, 1993; Elvander, 1996; Hägglund et al., 2006) avec une fréquence d'infection très élevée pouvant être responsable de plus de 60% d'épizooties des maladies respiratoires dans les élevages laitiers (Baker et al., 1986; Elvander, 1996; Uttenthal et al., 1996) et plus de 70% chez les bovins de boucherie (Stott et al., 1980; Caldow et al., 1988; Schelcher et al., 1990). La prévalence élevée des anticorps anti-VRSB suggère le caractère enzootique de l'infection dans certaines zones (Baker et al., 1986; Uttenthal et al., 1996). Cette dernière est de 35% chez les bovins laitiers de 5 à 11 mois (Hägglund et al., 2006).

9.2 La morbidité et mortalité chez les bovins

La maladie due au VRSB se développe rapidement après une durée d'incubation courte variant de 3 à 5 jours et serait à l'origine de conséquences importantes au sein des élevages avec une morbidité allant de 60 à 80% et une mortalité pouvant atteindre les 20% lors de certains épisodes.

9.3 La transmission virale

La transmission du VRSB comme le reste des virus respiratoires est horizontale et sa transmission via l'air a pu être reproduite dans des conditions expérimentales (Mars et al., 1999). Ce virus se transmet très rapidement et principalement par contact direct avec des animaux infectés (Mars et al., 1999) et ceci grâce aux aérosols et par excrétion de microgouttelettes du tractus respiratoire. La transmission du VRSB entre les élevages est très fréquente et peut impliquer l'être humain en tant que vecteur mécanique comme observée dans le cas du VRSH (Hall et al., 1980). La durée d'excrétion approximative du virus sous des conditions expérimentales serait de 4 à 12 jours post-inoculation (Aussavy, 2012).

Comme le VRSH, le VRSB présente un caractère saisonnier avec un pic hivernal (Baker et Frey, 1985; Kimman et Westenbrink, 1990; Van der Poel et al., 1993). Le virus est responsable d'épisodes réguliers de maladies respiratoires au sein des élevages (Stott et al., 1980). La maladie apparaît surtout en automne et en hiver dans les zones à climat tempéré

(Stott et al., 1980). Durant les autres saisons, l'infection primaire par le VRSB est rare, mais les réinfections restent possibles (Tang et al., 2002). Ces observations indiquent que le virus circule tout au long de l'année (Bidokhti et al., 2012). On n'explique pas comment le VRSB peut survivre entre les différents épisodes mais il est probable qu'il circule à des concentrations très faibles entre les sujets séropositifs d'où il pourrait être réactivé périodiquement (Van der Poel et al., 1995). Ceci pourrait aussi s'expliquer par la persistance du virus chez les animaux infectés comme l'indiquent certaines recherches (Thomas et al., 1980; Van der Poel et al., 1995; Valarcher et al., 2001).

9.4 Les espèces sensibles

Dans les conditions normales les bovins représentent l'hôte naturel du VRSB en population animale, mais il est possible également que d'autres espèces telles que les ovins, bisons et camélidés jouent un rôle épidémiologique dans certaines circonstances (Dunbar et al., 1985; Rivera et al., 1987; Van der Poel et al., 1995; Sausker et Dyer, 2002; Citterio et al., 2003). Les caprins semblent aussi jouer un rôle important dans l'épidémiologie du VRSB vu la grande ressemblance entre les deux virus (VRSB et VRSC), considérés comme presque identiques.

9.5 La sensibilité des bovins

Les bovins ne sont pas sensibles de la même façon au VRSB. Il existe en effet, plusieurs facteurs de sensibilité qui expliquent que certains animaux sont plus sensibles que d'autres (Inaba et al., 1970; Bryson et al., 1983; Thomas et al., 1984; Baker et al., 1986).

Le facteur âge est très important dans la détermination de la sensibilité des bovins à l'infection par le VRSB car il touche toutes les catégories d'âge mais les formes les plus sévères sont surtout observées chez les veaux de moins de 6 mois (Bryson et al., 1978a; Pirie et al., 1981; Kimman et al., 1988). L'expression clinique de la maladie est rarement observée chez les veaux de deux semaines d'âge, elle est sévère chez les sujets âgés de 1 à 5 mois et virtuellement absente chez les sujets âgés de plus de 9 mois (Baker et al., 1986), ceci a été confirmé par des essais réalisés en Angleterre et aux Pays-Bas sur des veaux dont 70% étaient âgés de moins de 9 mois (Stott et al., 1980; Kimman et al., 1988). La fréquence de l'infection est difficile à déterminer chez les adultes à cause de la séroprévalence élevée chez cette catégorie d'animaux. Dans certains cas, même les adultes peuvent présenter la forme sévère de la maladie (Elvander, 1996; Ellis et al., 1996).

Le facteur racial peut également jouer un rôle important car le VRSB touche les bovins laitiers et de boucherie, mais avec une susceptibilité élevée chez les races bovines rouges aux Etats-Unis et chez le Blanc Bleu Belge en Europe (Baker et al., 1997). Il n'existe, par contre, aucune différence entre les femelles et les mâles dans la prédisposition et la sévérité de la maladie.

Outre les facteurs liés à l'animal, d'autres liés à l'environnement ont un rôle dans le développement de l'infection. Parmi ces facteurs on peut citer la densité de la population animale au sein du bâtiment qui favorise l'augmentation de la fréquence de l'infection, ainsi que les conditions climatiques qui jouent un rôle primordial lors de fluctuations de température présentant de ce fait un facteur stressant pour l'animal (Van der Poel et al., 1994).

Les facteurs affectant l'activité de l'escalator mucociliaire : concentration d'ammoniac, humidité élevée, variations extrêmes de température sont aussi à l'origine du déclenchement de l'infection (Baker et al., 1986; Bryson et al., 1978a).

D'un autre côté, des études sur des troupeaux vivant dans des conditions d'environnement excellentes peuvent présenter la forme sévère de l'infection ce qui laisse penser que le VRSB peut induire la maladie sans présence de facteurs prédisposant d'environnement. La virulence du VRSB, la variation antigénique et la présence ou non de pathogènes concurrents seraient dans ce cas les facteurs déterminants de l'infection.

9.6 Cinétique de l'infection par le VRS

En premiers temps la pathogénie de l'infection provoquée par le VRS n'était pas claire, ce qui a conduit à la réalisation de plusieurs expérimentations chez les animaux tels que la souris, le macaque, le chimpanzé, les ovins et les bovins. Ces expériences avaient pour but de comprendre l'évolution de l'infection par le VRS ainsi que l'efficacité des premiers vaccins produits et la réponse de l'organisme à la vaccination.

Les différentes espèces ont été choisies en fonction de l'objectif de l'expérimentation et le type de VRS étudié, et malgré les obstacles et les limites des études, la cinétique de l'infection est plus claire avec quelques parties obscures dans la pathogénie.

La propagation du VRSB se fait par des gouttelettes dispersées dans l'air, ces dernières assurent la pénétration du virus dans l'organisme via le tractus respiratoire (voie nasale supérieure) par inhalation, les modèles expérimentaux indiquent que le temps d'incubation

chez les bovins est estimé à 4 ou 5 jours (Belknap et al., 1995), le virus se multiplie d'abord au niveau du tractus respiratoire supérieur et sa dissémination à un niveau plus profond est assurée par aspiration de mucosités et sécrétions contenant le virus.

L'entrée du virus serait suivie par sa fixation aux cellules cibles grâce à la protéine F puis il dégrade le mucus qui représente la première ligne de défense immunitaire innée. La formation de syncytia caractéristiques de l'infection par le VRSB est effectuée par la protéine F en fusionnant les cellules infectées et non infectées voisines assurant de ce fait la propagation du virus sans passage au milieu extracellulaire et l'échappement du virus à la réponse immunitaire humorale de l'hôte (Collins, 2001).

9.7 Tropisme viral

Utilisant le test RT-PCR, Larsen et al. (1999) n'ont pu détecter le VRSB que dans les poumons, la muqueuse trachéale, nasale et dans les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques et médiastinaux. Ceci confirme la localisation exclusive du virus au niveau de l'appareil respiratoire avec absence de phase de virémie lors de l'infection.

La réplication du VRSB s'effectue principalement au niveau des cellules de la couche superficielle de l'épithélium respiratoire cilié (Viuff et al., 1996; Viuff et al., 2002). Il est également possible d'observer sa multiplication au niveau des cellules de la trachée, les cellules non ciliées des bronches et bronchioles ainsi que les pneumocytes (Bryson et al., 1983; Viuff et al., 1996). Le virus peut aussi infecter l'épithélium alvéolaire conduisant à une pneumonie interstitielle (Bryson, 1993; Castleman et al., 1985; Ellis, et al., 1996; Kimman et al., 1989). Les études réalisées *in vivo* et *ex vivo* n'ont pu expliquer clairement l'effet du VRSB sur la phagocytose et l'effet destructeur des macrophages alvéolaires du poumon des bovins (Trigo et al., 1985, Adair et al., 1992; Adair et McNulty, 1992; Olchoway et al., 1994), mais il semble certain que le pouvoir de multiplication du virus dans ces cellules phagocytaires n'est que très faible. Certaines études ont confirmé que l'effet du VRSB sur les macrophages alvéolaires dépend de la souche et de sa virulence (Trigo et al., 1985).

In vitro, le VRSB montre une capacité de réplication au niveau des monocytes et lymphocytes des ovins, avec un pouvoir d'inhibition de multiplication des lymphocytes (Adair et al., 1992).

10. Pathogénie

L'infection par le VRSB est à l'origine de différents types de pneumonies dont la sévérité varie en fonction de plusieurs facteurs (Hoffman et al., 2004) :

- La prédisposition des bovins aux affections respiratoires (Valarcher, 1999b ; Collins, 2001).
- L'âge des animaux lié au développement insuffisant du système immunitaire (Antonis et al., 2010) et l'immaturation anatomique et physiologique des poumons des veaux.
- La charge virale et le pouvoir virulent de la souche.
- L'inhibition de la production de l'IFN de type I : le VRSB a développé des mécanismes d'inhibition de production d'IFN grâce aux protéines NS1 et NS2 qui bloquent l'induction d'IFN δ/β , connus pour leur activité antivirale importante (Young et al., 2000; Schlender et al., 2000; Bossert et al., 2003).
- Les complications bactériennes secondaires : les virus impliqués en pathologie respiratoire tels que : Le VRS, le BVDV, le BHV-1 provoquent une répression sur le système immunitaire favorisant ainsi la colonisation bactérienne où 90% des pneumonies bactériennes se développent suite à une infection virale antérieure (Babiuk et al., 1988). La colonisation bactérienne secondaire sera à l'origine des adhérences et de l'altération des mécanismes spécifiques et non spécifiques de défense du tractus respiratoire.

La pathogénie du VRSB est déterminée en majeure partie par la réponse immunitaire de l'hôte. Larsen (2000), ainsi que Valarcher et Taylor (2007) ont confirmé cette donnée par l'induction faible ou inexistante d'ECP lors d'infection *in vitro* des cellules différenciées du tractus respiratoire humain et bovin.

Après l'infection, la réponse immunitaire innée sera induite grâce aux médiateurs précoces suivant le premier contact avec le virus, alors que lors de réinfection (second contact avec le virus) c'est la réponse immunitaire spécifique qui agit comme première ligne de défense.

La réponse immunitaire innée se traduit au niveau organique par une inflammation suite à l'activation de la voie NF- κ B et par conséquent la production des chimiokines et cytokines inflammatoires, pour le VRSH les RANTES (CCL5), MIP-1 α (CCL3), MCP-1 (CCL2),

eotaxine (CCL11), IL-8 (CXCL8), TNF- α , interleukines (IL)-6, IL-1 (Bitko et al., 1997; Harrison et al., 1999; Noah et al., 2000; Haeberle et al., 2002; Miller et al., 2004) sont les facteurs induisant l'inflammation par le biais des neutrophiles, lymphocytes et macrophages présents dans les voies respiratoires de même pour le VRSB qui génère une réponse inflammatoire par des phénomènes semblables à ceux décrits pour le VRSH où on trouve des concentrations élevées des ARNm des cytokines et chimiokines comme IL-12, IFN δ , TNF α , IL-6, IL-18, IL-8, RANTES, MCP-1, MIP-1 α , IFN α et IFN β au niveau des lésions pulmonaires du VRSB chez des veaux gnotobiotiques.

L'hypersensibilité de type III impliquant l'activation du complément est l'une des hypothèses proposées pour expliquer la pathogénie du VRS et l'importance de la réponse immunitaire dans le développement de la maladie. Suite à sa pénétration et à sa fixation le VRS provoque une lyse cellulaire au niveau des lobes pulmonaires antérieurs avec une réaction inflammatoire et une libération d'antigènes viraux qui forment des complexes immuns avec des anticorps spécifiques IgM et IgG1, provoquant un phénomène d'Arthus en activant le complément (Kimman et al., 1989). Par la suite, on aura un afflux de neutrophiles et diffusion des facteurs C3 et C5 du complément dans tout le poumon engendrant la libération d'histamine et leucotriènes (LTC4 et LTD4) par les mastocytes. Ce sont ces derniers qui seront à l'origine d'une bronchoconstriction, œdème et emphysème pulmonaires (Kimman et al., 1989; Valarchar, 1999).

L'hypothèse d'hypersensibilité de type III explique la répartition hétérogène du virus au niveau pulmonaire et aussi l'hétérogénéité de développement de l'emphysème entre les différents lobes. Elle explique aussi l'aspect biphasique de développement de la maladie avec une atteinte légère en premiers temps et une pneumonie emphysémateuse après quelques jours de l'infection. L'évolution biphasique de la maladie est rarement observée chez les bovins et les complexes immuns n'ont jamais été identifiés chez eux.

L'hypersensibilité de type I a été aussi envisagée comme hypothèse de développement de la pathogénie du VRS mais infirmée par la suite par Baker (1991) après des études épidémiologiques et expérimentales.

11. Réponse de l'organisme à l'infection par le VRSB

11.1 La réaction immunitaire innée et immunomodulation

Le virus respiratoire syncytial active une réponse immunitaire innée suite à son entrée dans l'organisme hôte, cette réaction se traduit par la production des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires conduisant à la progression de l'infection (Valarcher et Taylor, 2007; Antonis et al., 2010; Taylor, 2018).

La première introduction du virus sera suivie de sa reconnaissance par les cellules dendritiques et les macrophages grâce à l'interaction entre la protéine F et le TLR 4. Par la suite, les peptides viraux sont présentés par ces cellules et une cascade d'activation par la voie NF- κ B induit la production, par les cellules ciliées et épithéliales, des chimiokines et cytokines.

Lors d'une infection expérimentale, il y a production de taux élevés d'ARNm pour les IL-12, IL-6, IL-8, IL-18, IFN- δ , TNF α , RANTES, MCP-1, MIP-1 α , IFN α et IFN β (Valarcher et Taylor, 2007). Ces facteurs vont par la suite déterminer le devenir de la réponse T auxiliaire vers une voie Th1 ou Th2 (Gershwin, 2012).

Les protéines virales NS1, NS2, Sh et G sont responsables des mécanismes de modulation de la réponse immunitaire innée et adaptative. Les protéines NS inhibent la sécrétion de l'INF-I qui possède une action antivirale (Schlender et al., 2000; Valarcher et al., 2003; Lo et al., 2005) et une action sur la réponse immunitaire indirecte par régulation de production de cytokines et chimiokines et directe en agissant sur les cellules NK et les lymphocytes (Durbin et al., 2013). La protéine G pour sa part, peut inhiber l'induction de la réponse immunitaire spécifique alors que la protéine Sh inhibe le déroulement normal de la réaction immunitaire innée.

Cette immunomodulation permet au VRS de réduire la stimulation des cellules T CD8+ cytotoxiques par rapport au développement de la réponse de type Th2 (Gershwin, 2012), ce qui explique l'efficacité de l'atténuation de l'infection par délétion des gènes responsables de cette immunomodulation (Taylor et al., 1997; Schmidt et al., 2002).

L'interaction du virus avec la réaction immunitaire de l'hôte est à l'origine de l'échec de prévention des réinfections (Van der Poel et al., 1993).

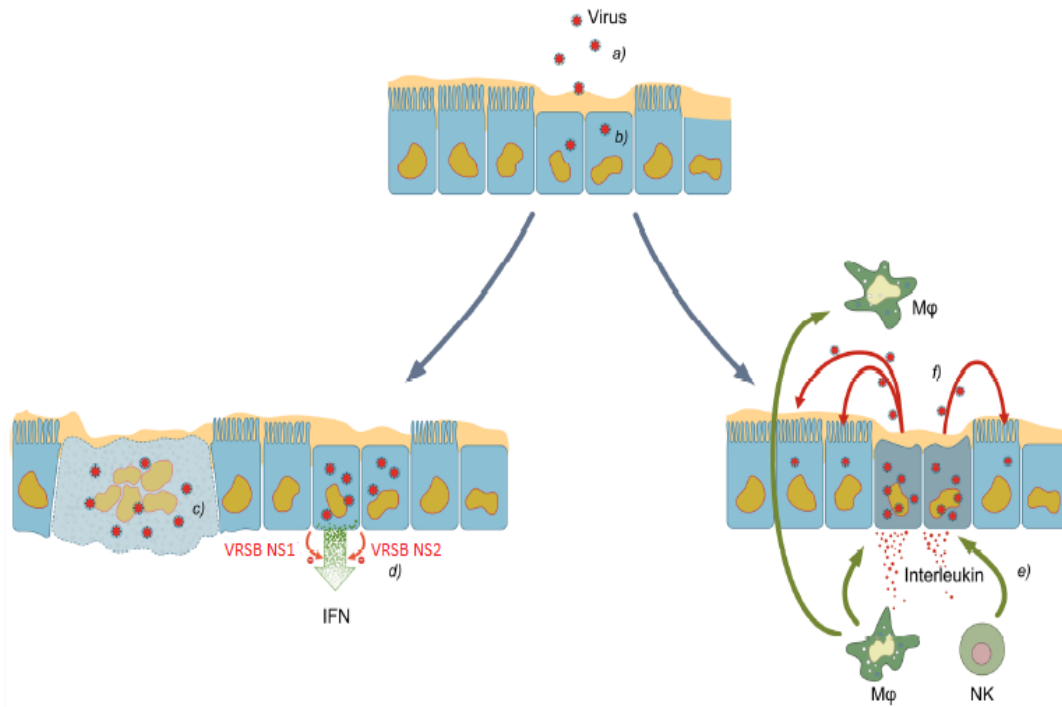


Figure 3 : L'interaction du système immunitaire inné lors d'infection virale (Makoschey et Berge, 2021)

a) Passage du virus à travers la couche du mucus ; b) L'entrée du virus à la cellule respiratoire ; c) La réplication virale provoque l'endommagement cellulaire et conduit à la formation de syncytia ; d) Déclenchement de la réponse immunitaire innée et la production d'IFN ; e) Les macrophages et les cellules NK sont attirés pour détruire le virus ; f) La réponse immunitaire provoque des endommagements tissulaires en plus.

11.2 La réaction immunitaire spécifique humorale et cellulaire

L'infection par le VRSB stimule les deux types de réponse immunitaire spécifique à médiation humorale et cellulaire jouant chacune d'elles un rôle différent.

Les protéines virales immunogènes sont surtout les glycoprotéines de surface F et G. Les anticorps produits par les animaux infectés sont principalement dirigés contre ces deux glycoprotéines et rarement contre d'autres protéines virales (Gershwin, 2012).

Il a été démontré que les anticorps neutralisants (d'origine maternelle ou acquis d'une infection précoce) n'assurent pas une protection de l'infection. Leur titre serait même inversement lié à la sévérité de la maladie (Mohanty et al., 1981; Kimman et al., 1988;

Kimman et Westenbrink, 1990). La réaction immunitaire d'origine cellulaire assure quant à elle la clairance virale (Taylor, 2018).

11.2.1 La cinétique des anticorps

Lors d'une atteinte par le VRSB, c'est l'âge de l'animal, l'espèce animale, le statut immunitaire, la qualité et la quantité des anticorps qui déterminent le niveau de protection (Kimman et Westenbrink, 1990), et il s'avère impossible de préciser le degré de protection de l'infection par rapport aux types d'anticorps (Larsen, 2000).

Les anticorps anti-VRSB sont acquis uniquement par la prise de colostrum le premier jour après la naissance chez les bovins (Guzman et Taylor, 2015). Le transfert passif des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre la protéine F protègent les veaux de l'infection par le VRSB (Thomas et al., 1998).

La réponse immunitaire à médiation humorale apparaît en premier après l'infection par le VRS, soit huit jours post infection (p.i). Les IgM et IgA spécifiques se retrouvent simultanément dans les sécrétions et le sérum dès la première semaine alors que les IgG n'apparaissent que deux semaines après l'infection (Brodersen, 2010).

Toutes les études démontrent que ces anticorps neutralisants persistent pour des mois avec des durées de vie variables en fonction de leur type. Les IgM apparaissent 8 à 10 jours p.i au niveau des muqueuses oculaire, nasale et pulmonaire chez des vaches gnobiotiques avec un pic entre J-10, J-13 et restent détectables jusqu'à J-23 (Thomas et al., 1984; Westenbrink et al., 1985; Kimman et al., 1987), les IgA sont présents durant la même période que les IgM (Kimman et al., 1987) mais ils peuvent également faire défaut (Thomas et al., 1984). Les IgG1 sont détectables à partir de J-13 J-17 avec un pic entre J-24 J-38 et persistent plus de 8 mois (Kimman et al., 1988; Schrijver et al., 1996). Enfin, les IgG2 n'apparaissent qu'entre 1 et 3 mois p.i et persistent 8 mois également.

Ces anticorps spécifiques se retrouvent au niveau sérique et local dans la muqueuse respiratoire. Leur production locale et sérique est supprimée chez les veaux possédant des titres élevés d'anticorps spécifiques maternels (Kimman et al., 1987).

Le rôle protecteur des anticorps locaux lors d'infection n'a pas été bien élucidé, des expérimentations indiquent que la limitation de l'excrétion virale est fortement liée à la production élevée des IgA au niveau de la muqueuse respiratoire lors d'une réinfection et non pas lors de l'infection (Kimman et al., 1987).

La réinfection chez les veaux possédant des anticorps d'origine maternelle ou vaccinale est à l'origine d'une production rapide et forte des anticorps locaux et sériques (Guzman et

Taylor, 2015). On note la synthèse forte et rapide des IgA locaux et des IgG sériques alors que les IgM sont synthétisés en quantité importante au niveau de la muqueuse et non pas au niveau sérique lors de réinfection et dans des délais identiques par rapport à la primo-infection.

Quant au rôle de ces anticorps, il a été démontré que les AC anti-G préviennent l'attachement du virus aux cellules cibles (Thomas et al., 1996; Viuff et al., 1996; Antonis et al., 2006; Gershwin et al., 2011) et d'après une étude de l'infection par le VRSH chez la souris on suggère un double rôle des AC anti-G que sont la neutralisation du virus et l'initiation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (Taylor et al., 1984). Les AC anti-F empêchent pour leur part la pénétration virale et la fusion cellulaire (Merz et al., 1980; Thomas et al., 1998).

La protéine F peut induire la production des AC non neutralisants, ces derniers peuvent jouer un rôle déterminant dans la pathogénie du VRS par activation du complément ou bien favoriser le rétablissement de l'infection (Kimman et al., 1989).

11.2.2 La réponse à médiation cellulaire

Les lymphocytes T jouent un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les atteintes virales. En cas d'infection par le VRSB on note une augmentation considérable du nombre des cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ au niveau pulmonaire (Antonis et al., 2006) et au niveau de la lymphe drainant les poumons (Thomas et al., 1996; Viuff et al., 1996; Antonis et al., 2006; Gershwin et al., 2011).

Les cellules T CD8⁺ reconnaissent les protéines N, F, M, P, et M2 (Fogg et al., 2001; Gaddum et al., 2003; Antonis et al., 2006) alors que pour les cellules T CD4⁺, ce sont les protéines F et G qui en constituent la cible principale (Fogg et al., 2001).

Les cellules T CD8⁺ peuvent être mises en évidence 5 à 10 jours p.i chez des veaux et des agneaux expérimentalement infectés (Thomas et al., 1996; Sharma et Woldehiwet, 1996; Sharma et al., 1990). L'absence de ces cellules en conditions expérimentales n'affecte pas la production des anticorps anti-VRS ni au niveau local ni au niveau sérique, mais lorsqu'elles font défaut et même en présence des CD4⁺, on note une clairance virale retardée avec une consolidation pulmonaire aggravée. L'absence des CD4⁺ par contre supprime carrément la synthèse des anticorps spécifiques (Taylor et al., 1995; Thomas et al., 1996).

La réponse de type T CD8⁺ cytotoxique assure l'élimination du VRS des voies respiratoires supérieures et profondes (Taylor et al., 1995) et les cellules CD4⁺, en plus de

leur rôle primordial contrôlant la production des anticorps, ils orientent la réponse immunitaire grâce aux IL et INF produits suite à l'infection. La prolifération de ces cellules est couplée avec une augmentation des concentrations des IL-2 et INF- δ (Ellis et al., 1992). L'INF- δ est associée à une réponse Th1 et son absence permet un développement de la voie Th2 par activation des cellules inflammatoires via les IL-4 et IL-5. Selon Alwan et al. (1993) et Srikiatkachorn et al. (1999), l'orientation de la réponse immunitaire peut être associée également au type de présentation des protéines virales.

On ne peut pas séparer les deux voies Th1 et Th2 car suite à l'infection on note un mélange entre les deux réponses en fonction des cytokines retrouvés (INF- δ , IL-2, IL-4, IL-10).

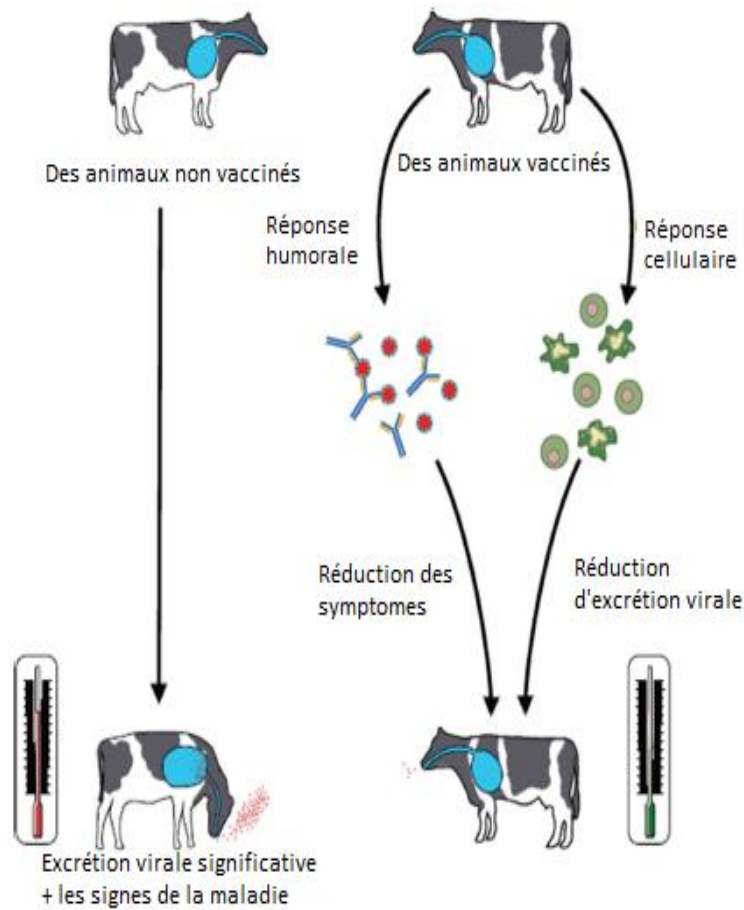


Figure 4 : Le rôle de la réponse immunitaire dans le contrôle dans la propagation de l'infection (Makoschey et Berge, 2021)

12. Evolution clinique et lésionnelle

Lors d'une infection par le VRSB, les signes cliniques sont dominés par des symptômes respiratoires (Bohlender, 1982; Bryson et al., 1983; Verhoeff, 1984; Harrison et Pursell, 1985; Baker et al., 1986; Belknap, 1993; Elvander, 1996). Les symptômes que l'on retrouve ou que l'on décrit sont souvent liés à la forme sévère de la maladie. L'infection peut aussi être asymptomatique ou modérée avec des signes subcliniques.

L'infection peut être limitée à l'appareil respiratoire supérieur ou toucher les deux parties supérieure et inférieure du tractus respiratoire (Valarcher et Taylor, 2007). Les signes initiaux sont marqués par une baisse de l'appétit, une dépression, des sécrétions nasales et lacrymales (de muqueuses à purulentes), un ptyalisme et une hausse de la fréquence respiratoire (Valarcher et Taylor, 2007).

Les signes cliniques atteignent un seuil au bout de quatre à cinq jours p.i (Ciszewski et al., 1991) et sont caractérisés par une évolution rapide et les premiers symptômes peuvent être ratés (Baker et al., 1997). Une hyperthermie est marquée lors d'infection et la température peut atteindre 40°-42°C avec une toux qui caractérise l'atteinte du tractus respiratoire supérieur.

L'évolution de la maladie s'accompagne d'une aggravation dans l'expression des signes cliniques et développement d'une détresse respiratoire avec une inspiration et expiration à bouche ouverte, cou étendu et la langue qui sort. L'emphysème et l'œdème pulmonaires ainsi que les crépitements et sifflements peuvent être observés chez ces animaux (Belknap, 1993). Dans certains cas on observe des diarrhées transitoires suivies d'une constipation lorsque la déshydratation s'installe. Chez les bovins laitiers on peut noter une baisse de la production laitière chez les animaux atteints. L'avortement ne semble pas être une conséquence de l'infection par le VRS alors que les surinfections bactériennes sont très fréquentes et font intervenir le plus souvent *Mannheimia haemolytica*.

La symptomatologie se caractérise par un développement biphasique (Bohlender, 1982; Frey, 1983; Baker et al., 1986) qui n'est pas observé de manière constante. La première phase de la maladie se caractérise par une atteinte modérée du tractus respiratoire alors que la seconde phase représente la détresse respiratoire sévère. Ce phénomène n'a pas pu être reproduit expérimentalement (Ciszewski et al., 1991; Belknap et al., 1995) et n'a été observé que chez les bovins de boucherie, jamais chez les bovins laitiers.

12.1 Lésions

L'examen macroscopique révèle une hyperhémie des muqueuses nasale, trachéale et bronchique surtout dans les premiers temps de l'infection reflétant probablement la réplication virale (Bryson et al., 1983). Une consolidation des parties cranioventrales est observée avec présence d'un liquide mucopurulent au niveau des bronches et bronchioles (Valarcher et Taylor, 2007). La consolidation passe de quelques lobes à une moitié de la surface totale du poumon (Larsen, 2000). Les lésions emphysémateuses des parties lobulaires, interlobulaires et sous pleurales sont à l'origine d'une distension dans la région caudo-dorsale des poumons (Bryson, 1993). Il résulte d'une broncho-obstruction générant la dyspnée sévère (Pirie et al., 1981). Les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques et médiastinaux sont hypertrophiés, œdémateux et parfois hémorragiques. Lors de surinfections bactériennes, on observe une consolidation plus grave des poumons avec installation de tissu fibrineux et développement d'une bronchopneumonie purulente. A l'œil nu, les poumons sont rouges et ont un aspect ferme lors d'une infection peu compliquée par le VRSB (Brodersen, 2010).

Microscopiquement, les lésions observées lors d'une atteinte par le VRSB sont similaires à celles observées lors des pneumonies interstitielles atypiques (AIP) (Baker et Frey, 1985).

Les lésions microscopiques varient en fonction du stade de l'infection virale et la présence ou non d'une surinfection bactérienne (Baker et al., 1997). Elles sont caractérisées par une bronchiolite proliférative et exsudative accompagnées d'un collapsus alvéolaire et une infiltration par les cellules mononucléaires (Thomas et al., 1984). Des lésions de nécrose et une apoptose des cellules épithéliales sont observées, avec phagocytose des cellules apoptotiques par les cellules avoisinantes (Viuff et al., 2002).

Les cellules géantes ou syncytia se retrouvent libres au niveau de la lumière bronchique de l'épithélium bronchiolaire et des alvéoles (Viuff et al., 2002). Généralement, on note une obstruction de la lumière des alvéoles, des bronches et bronchioles par les débris cellulaires (neutrophiles, cellules épithéliales et parfois éosinophiles).

Au niveau alvéolaire, on note des modifications conduisant à des pneumonies interstitielles, atélectasie et une consolidation. Dans des états sévères et avancés un emphysème et des œdèmes avec rupture des membranes alvéolaires sont observés au niveau caudo-dorsal du poumon. L'épithélialisation des alvéoles et l'hyperplasie des pneumocytes

conduisent à un élargissement des septa inter-alvéolaires. On remarque aussi une installation d'hyaline au niveau alvéolaire à cause de l'inflammation et la nécrose des pneumocytes (Bryson, 1993).

13. Diagnostic

Les maladies respiratoires des bovins (Bovine Respiratory Diseases) sont caractérisées par des expressions cliniques très rapprochées ne permettant pas de distinguer entre les différentes étiologies d'où la nécessité du passage par le laboratoire pour pouvoir établir un diagnostic de certitude.

Les échantillons, objet des tests de laboratoire peuvent être des écouvillons nasaux (EN), oculaires (EO) ou trachéaux (ET) ainsi que des lavages trachéaux et broncho-alvéolaires (LBA) réalisés sur des animaux vivants ou alors des prélèvements de fragments de tissu pulmonaire les plus touchés réalisés sur des animaux morts. Les échantillons prélevés doivent être transportés très rapidement sous régime de froid en utilisant un milieu de transport lorsqu'il est nécessaire. La réalisation des prélèvements dans les parties les plus profondes augmente les chances d'isolement et identification du virus (Kimman et al., 1986).

Une variété de tests est utilisée pour confirmer l'infection par le VRSB. Ils visent l'isolement du virus ou la détection de l'un de ses constituants, principalement ses Ag viraux ou son acide ribonucléique (ARN).

13.1 Diagnostic direct

13.1.1 Isolement viral

L'identification du virus par l'isolement est la méthode la plus classique par réalisation d'une culture cellulaire et recherche et reconnaissance de l'ECP du virus, par la suite l'isolement est confirmé par neutralisation en utilisant un sérum hyperimmun (Smith et al., 1975). Cette méthode est très peu utilisée car elle est laborieuse, prend beaucoup de temps et est parfois inefficace en raison de la fragilité du virus (thermolabile) et les contraintes de sa conservation durant le transport des prélèvements jusqu'au laboratoire. L'isolement du virus est encore plus difficile s'il est réalisé après plusieurs cycles de congélation-décongélation des tissus prélevés. Afin de ne pas compromettre la survie du virus, il est préférable d'effectuer la culture à partir de tissus fraîchement prélevés (Mohanty et al., 1976; Frey, 1982). L'isolement du VRSB nécessite souvent le recours à plusieurs passages en culture cellulaire.

13.1.2 Détection de l'ARN viral

La réaction en chaîne par polymérase avec transcription inverse (RT-PCR : Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction) est une technique sensible et spécifique pour diagnostiquer l'infection à VRSB (Oberst et al., 1993) surtout lorsqu'on cherche un gène peu variable comme celui codant la nucléoprotéine (Larsen et al., 1999). La RT-PCR en temps réel (rt RT-PCR : real time RT-PCR), dite aussi RT-PCR quantitative (qRT-PCR : quantitative RT-PCR) ainsi que la RT-PCR nichée (Nested RT-PCR) fournissent des résultats d'une sensibilité et spécificité supérieures à celles d'une par RT-PCR classique.

Comparée à la technique d'immunofluorescence, La RT-qPCR a permis dans une étude récente une meilleure détection des gènes codant pour les glycoprotéines F et G (Vilcek et al., 1994). La RT-qPCR semble être plus sensible que l'IF dans l'analyse des écouvillons nasaux et du LBA et plus sensible que l'immunohistochimie (IHC) dans l'analyse de tissus pulmonaires fixés (White et al., 1998). La RT-PCR en temps réel peut détecter le virus vaccinal jusqu'à 14 jours post-vaccination (Samal et al., 1991), d'où le risque de faux positifs en cas de vaccination intra-nasale.

Nonobstant sa sensibilité et sa spécificité, la RT-PCR reste une méthode lourde, coûteuse et chronophage.

13.1.3 Détection des antigènes viraux

13.1.3.1 Détection immuno-enzymatique des antigènes

Initialement, la détection immunoenzymatique des antigènes a été mise au point pour les antigènes du virus respiratoire syncytial humain (VRSB) afin de diagnostiquer la maladie chez les enfants. Des kits spécifiques sont actuellement disponibles sur le marché, et certains d'entre eux peuvent réagir de manière croisée avec le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB), permettant ainsi la détection de l'infection par ce dernier. Ce test rapide est considéré comme spécifique et sensible mais il reste sous-utilisé dans le diagnostic des infections à VRSB (Bryson et al., 1988; Haines et al., 1989).

13.1.3.2 Détection des antigènes par Immunohistochimie (IHC)

Le VRSB peut être détecté dans les tissus grâce aux anticorps monoclonaux et polyclonaux et l'Avidine- Biotine Complexe (ABC). On utilise cette méthode pour révéler la présence des Ag sur des coupes de tissu fixées par le formol et paraffinées. En plus de la

détection des Ag viraux, l'IHC a l'avantage de révéler les aspects lésionnels du tissu (Bryson et al., 1988; Haines et al., 1989).

13.1.3.3 Détection des antigènes par Immunofluorescence

L'immunofluorescence est une technique permettant la détection d'un antigène viral spécifique, elle s'applique principalement sur des fragments de tissus congelés (Maclachlan et Dubovi, 2010). La détection des Ag s'effectue grâce à une liaison spécifique Ag-Ac monoclonal spécialement modifié (marqué par un fluorochrome). Le fluorochrome est lié à l'Ac spécifique en immunofluorescence directe (IFD) alors qu'il se trouve lié à une molécule anti-immunoglobuline fixée aux anticorps spécifiques en immunofluorescence indirecte (IFI). La méthode indirecte augmente la sensibilité du test mais accentue le bruit de fond (Maclachlan et Dubovi, 2010). L'IF est la technique la plus utilisée en diagnostic de laboratoire vétérinaire ainsi qu'en recherche, commençant par son utilisation sur le virus Influenza et par la suite sur les autres virus (Thomas et Stott, 1981). Collins et al. (1996) ont pu détecter le virus jusqu'à 14 jours post-inoculation sur les cellules nasales et jusqu'à 18 jours post-inoculation sur des cellules de LBA.

13.2 Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect repose sur la détection des anticorps anti-VRSB spécifiques dans le sérum des animaux suspects (Paccaud et Jacquier, 1970; Potgieter et Aldridge, 1977; Martin, 1983; Westenbrink et al., 1985). Différents tests ont été employés pour cette détection, mais le plus couramment utilisé étant le test ELISA.

13.2.1 Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

D'après Brodersen (2010), le test ELISA affiche une sensibilité de 60% et une spécificité de 100% par rapport à la RT-PCR. Ce test nécessite deux prélèvements effectués à deux ou trois semaines d'intervalle, correspondant respectivement à la phase aiguë et à la phase de convalescence de la maladie, ce qui permet de détecter une augmentation significative du taux d'anticorps. Ce test reste d'une grande utilité chez les adultes, mais peut se révéler inefficace chez les animaux âgés de moins de trois mois en raison de la présence d'anticorps maternels (Kimman, 1987 ; Westenbrink et Kimman, 1987 Kimman et al., 1988; Uttenthal et al., 1996).

Le test ELISA présente l'avantage d'être rapide, standardisable et rentable permettant de tester un grand nombre d'échantillons. De plus, la viabilité du virus n'est pas nécessaire (Makoschey et Berge, 2021).

14. Traitement de l'infection par le VRSB

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour la maladie causée par le VRSB. Toutefois, chez l'être humain, il a été prouvé que l'administration quotidienne de Ribavirine chez les enfants malades peut réduire l'excrétion virale, ainsi que la durée et la gravité de la maladie. Ce médicament est utilisé depuis les années 1960, sans que son mode d'action soit entièrement compris. À ce jour, aucune étude n'a prouvé l'efficacité de la Ribavirine dans le traitement des infections causées par le VRSB. De plus, vu son coût et la difficulté de son administration, la Ribavirine est considérée comme peu appropriée pour une utilisation vétérinaire (Baker et al., 1997).

En prévention des complications bactériennes, il peut être recommandé d'instaurer une antibiothérapie lors d'une infection par le VRSB (Baker et al., 1997). En effet, il a été possible de mettre en évidence dans des conditions expérimentales l'action synergique du VRSB avec certaines bactéries dont notamment *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* (Al-Darraj et al., 1982; Potgieter et al., 1988). Les anti-inflammatoires peuvent aussi contribuer à combattre la fièvre et lutter contre l'effet délétère de la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire (Makoschey et Berge, 2021).

Les corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens) ne sont pas recommandés car immunodépresseurs. Leur utilisation peut toutefois être envisagée en cas de dyspnée sévère. C'est ainsi que l'on peut associer chez les veaux la dexaméthasone (10mg) à un antihistaminique (Pyrilamine maleate ,250 mg), pour un traitement de 10 jours (Bohlender et al., 1982). Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) restent mieux indiqués car ils permettent d'obtenir des résultats satisfaisants sans altérer le niveau d'immunité (Makoschey et Berge, 2021).

En complément de ces mesures thérapeutiques, il est courant d'ajouter un traitement de soutien tel que la fluidothérapie orale ou intraveineuse pour maintenir une bonne hydratation et rétablir l'équilibre électrolytique. Enfin, l'administration de complexes de vitamines B peut améliorer l'appétit chez les animaux anorexiques (Baker et al. 1997).

15. Prophylaxie sanitaire et médicale

15.1 Prophylaxie sanitaire

Les mesures de biosécurité et les recommandations générales pour le contrôle des maladies respiratoires des bovins sont de mise pour contrôler l'infection due au VRSB (Baker et al., 1997). Klem et al. (2013) ont démontré que l'application correcte des mesures de biosécurité rendait possible l'existence d'élevages séronégatifs à proximité d'élevages séropositifs.

Le premier élément à considérer est l'optimisation des conditions environnementales (Engelken, 2020) et la réduction des facteurs de stress (Baker et al., 1997 ; Rossi et al., 2013). Le nettoyage et la désinfection peuvent, en réduisant la charge virale, contribuer à réduire l'incidence de la maladie ou du moins atténuer la gravité des symptômes. La fragilité du virus dans le milieu extérieur explique l'efficacité des désinfectants usuels et encourage leur utilisation périodique (Makoschey et Berge, 2021).

Ensuite, le contrôle des entrées et des sorties est également crucial pour prévenir la propagation directe et indirecte de la maladie. La transmission du virus est assurée essentiellement par contact direct entre animal malade et animal sain (Elvander, 1996). En général, ce sont les adultes qui transmettent l'infection aux veaux naïfs, ce qui rend la séparation des lots de veaux et de bovins adultes au sein de l'élevage une stratégie raisonnable pour prévenir l'infection, comme suggéré par Baker et al. (1997).

Enfin, la prise précoce et en quantité suffisante du colostrum par les veaux peut contribuer à endiguer la maladie au sein de l'élevage.

L'application des mesures de biosécurité ne peut se substituer à la prophylaxie médicale et la vaccination demeure incontournable dans la lutte contre l'infection par le VRSB.

15.2 Prophylaxie médicale

La vaccination est la méthode préventive la plus efficace pour contrôler l'infection par le VRS (Makoschey et Berge, 2021). Le développement des vaccins du VRSH et VRSB est passé par plusieurs étapes, dont la première a connu non seulement un échec mais plutôt une aggravation.

A la fin des années soixante, un vaccin inactivé au formol contre le VRSH a été utilisé chez des enfants malades. Cependant, au lieu de les protéger, il a entraîné une forme plus sévère de la maladie chez les enfants vaccinés comparés aux enfants non vaccinés (Kim et al., 1969). Cette catastrophe a motivé plus de deux décennies de recherche visant à déterminer le mécanisme d'aggravation de la maladie chez les individus vaccinés (Baker, 1991; Barney, 1995; Openshaw, 1995). Les études rétrospectives chez les patients vaccinés ont indiqué la prédominance d'anticorps non neutralisants spécifiques anti-F et anti-G dans leurs sérums (Murphy et al., 1986). Il a été proposé que le processus d'inactivation du virus puisse altérer la nature des épitopes du VRS ainsi que l'induction de l'activité des cellules lymphocytes T cytotoxiques (LTc) (Woolums et al., 2004) et les anticorps fonctionnels. Chez ces mêmes individus vaccinés au vaccin inactivé par le formol la production post-infection de l'IFN δ était réduite considérablement (Woolums et al., 1999). L'innocuité des vaccins inactivés a orienté la recherche vers le développement de vaccins vivants (Wellemans et al., 1978), bien que des vaccins inactivés continuent à être commercialisés (Meyer et al., 2008).

Nonobstant l'importance de la maladie, il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin contre l'infection par le VRSH. Cela est dû aux défis rencontrés lors des essais visant à développer un vaccin sûr et efficace pour prévenir la maladie sans risque de complications. Ces difficultés sont principalement liées à :

- L'absence d'un modèle animal qui convient à la réalisation des essais,
- La population à vacciner est représentée par des enfants avec un système immunitaire immature possédant des anticorps anti-VRS d'origine maternelle,
- L'impact de la variabilité du VRS sur la vaccination,
- Le risque d'exacerbation de la maladie (Meyer et al., 2008).

Contrairement au VRSH, les études sur le VRSB sont facilitées par le fait que les vaccins développés peuvent être évalués sur des jeunes veaux, considérés comme des hôtes naturels, même si la maladie n'a pu être reproduite dans des conditions expérimentales utilisant différentes doses et différentes voies d'inoculation. Il a été démontré que la protection est surtout traduite par une diminution du titre viral chez les animaux vaccinés (Meyer et al., 2008).

15.2.1 Vaccins à virus inactivé

Les vaccins anti-VRSB inactivés sont disponibles depuis plus de vingt ans sur le marché, avec cependant la survenue de certains cas de complications post-vaccinales chez les individus vaccinés (Schreiber et al., 2000; Larsen et al., 2001; Antonis et al., 2003; Kalina et al., 2004). Des études récentes ont confirmé l'efficacité des nouveaux vaccins inactivés à VRSB, lesquels ont apporté une réduction de la prévalence et une atténuation des symptômes de la maladie sans que les autorités de pharmacovigilance n'ait enregistré des accidents graves chez les sujets vaccinés (West et al., 1999; Ellis et al., 2001). Ceci peut être expliqué par l'association d'un adjuvant « Saponine Quillaja » aux vaccins inactivés, ce dernier oriente la réponse immunitaire vers la voie Th1 en activant les cellules T CD4+ et CD8+. Leur administration est intramusculaire avec deux injections en primo-vaccination et ils se trouvent le plus souvent associés à d'autres virus ou bactéries pathogènes.

15.2.2 Vaccins à virus vivants atténués

Les vaccins à virus vivant atténués sont disponibles depuis les années 1970. Le processus d'atténuation consiste essentiellement en des passages en série sur culture cellulaire ou par sélection des gènes mutants sensibles à la chaleur (Bryson et al., 1999; Vangeel et al., 2009). Jusqu'en 2006, ces vaccins ont été administrés par voie parentérale par crainte du retour du virus à l'état virulent, la transmission horizontale, la recombinaison du vaccin avec les souches virulentes ainsi que la possibilité d'infection de l'être humain.

Expérimentalement, ces vaccins fournissent une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis du VRSB (Mawhinney et Burrows, 2005; Ellis et al., 2007). La vaccination par des vaccins à virus vivant imite le mieux la forme naturelle de l'infection. Leur administration intra-nasale induit une immunité locale et systémique protégeant à la fois l'appareil respiratoire supérieur et profond (Meyer et al., 2008). L'administration du vaccin génère un cycle de réplication de type abortif au niveau du site d'injection assurant l'activation du système immunitaire (Stott et Taylor, 1985). La majorité des vaccins atténués nécessitent deux injections à trois semaines d'intervalle lors de primo-vaccination, récemment une seule injection a été recommandée pour la primo-vaccination en Amérique du Nord. Les vaccins vivants atténués stimulent la production des anticorps reconnaissant préférentiellement la protéine de fusion permettant de neutraliser le virus, ainsi que la stimulation de l'activité lymphocytaire notamment les T CD4+ et la production de cytokines (Ellis et al. 1992; Ellis et al., 1995; West et Ellis 1997).

Les vaccins atténués administrés en intramusculaire chez les vaches gestantes ne provoquent ni avortement, ni lésions fœtales (Talens et al., 1989 ; Ellis et al., 1996). Les effets indésirables sont d'ordre minime avec un seul cas publié de complication de la maladie après vaccination dans un élevage en phase d'incubation du VRSB.

15.2.3 Vaccins sous-unitaires

Ce type de vaccins est encore en voie de développement. Les vaccins destinés à l'être humain sont à base de protéines ou peptides viraux, alors que les vaccins sous-unitaires anti-VRSB sont basés sur les glycoprotéines majeures du virus. Ces derniers ont donné de bons résultats par voie intra-nasale (Kavanagh et al., 2013) et parentérale (Blodörn et al., 2014; Hägglund et al., 2004).

Les vaccins sous-unitaires utilisant la protéine F et G agissent en stimulant la production des anticorps neutralisants. Dans les conditions expérimentales, ces vaccins protègent l'appareil respiratoire ou supérieur des rongeurs selon qu'ils soient administrés par voie parentérale ou nasale, respectivement. L'utilisation combinée des deux voies d'administration permet d'obtenir une protection de l'appareil respiratoire au niveau supérieur et profond (Walsh, 1994).

15.2.4 Vaccins vivants modifiés par génie génétique

Le génie génétique a permis à la fois de mieux connaître le rôle des protéines virales et aussi effectuer des mutations ou des délétions des protéines virales permettant de générer des vaccins atténués, immunogènes, et stables génétiquement. Les gènes subissant des mutations ou des délétions sont principalement NS1, NS2, SH, G et M2-2, avec des résultats différents en fonction des propriétés protéiques. L'avantage de cette technique est la production de vaccins avec un risque moindre de retour à la virulence (Meyer et al., 2008). De plus, ces vaccins marqués permettant de différencier entre les animaux vaccinés par les virus délétés (mutés) ou infectés naturellement (Makoschey et Berge, 2021).

D'autres types de vaccins sont encore en voie de développement afin d'avoir un vaccin répondant aux normes comme les vaccins recombinés et les vaccins à ADN.

PARTIE EXPERIMENTALE

ETUDE DES BRONCHOPNEUMONIES A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) CHEZ LES RUMINANTS

1. Matériel et méthodes

1.1 Zone d'étude et population cible

La population bovine étudiée provient des Wilayas de Batna et de Sétif (Figure 5), toutes deux situées dans l'est de l'Algérie, à des altitudes respectives de 1045 m et 1100 m. Cette zone semi-aride est caractérisée par un climat froid. Pour la réalisation de l'étude, un échantillon de 225 bovins non vaccinés a été sélectionné de façon stratifiée et aléatoire, incluant des mâles et des femelles de différentes tranches d'âge. Les prélèvements ont été effectués sur deux années consécutives (2022- 2023), spécifiquement pendant l'hiver et le début de printemps, périodes durant lesquelles les conditions climatiques des deux régions sont les plus propices à la transmission de l'infection par le VRSB.

La récolte des 225 échantillons a été réalisée au niveau des fermes (123 prélèvements), sinon au niveau de l'abattoir régional des viandes rouges de la wilaya de Batna (102 prélèvements). Les bovins prélevés au niveau de l'abattoir proviennent de la wilaya de Batna, mais aussi des Wilayas voisines, Khenchela, Constantine et Sétif. En dehors de l'abattoir, les fermes sélectionnées sont toutes situées dans des localités territorialement rattachées aux Wilayas de Batna (Djerma, Elmadhar, Ain Yagout) et de Sétif (Bir El-Arch, Bazer-Sakra).

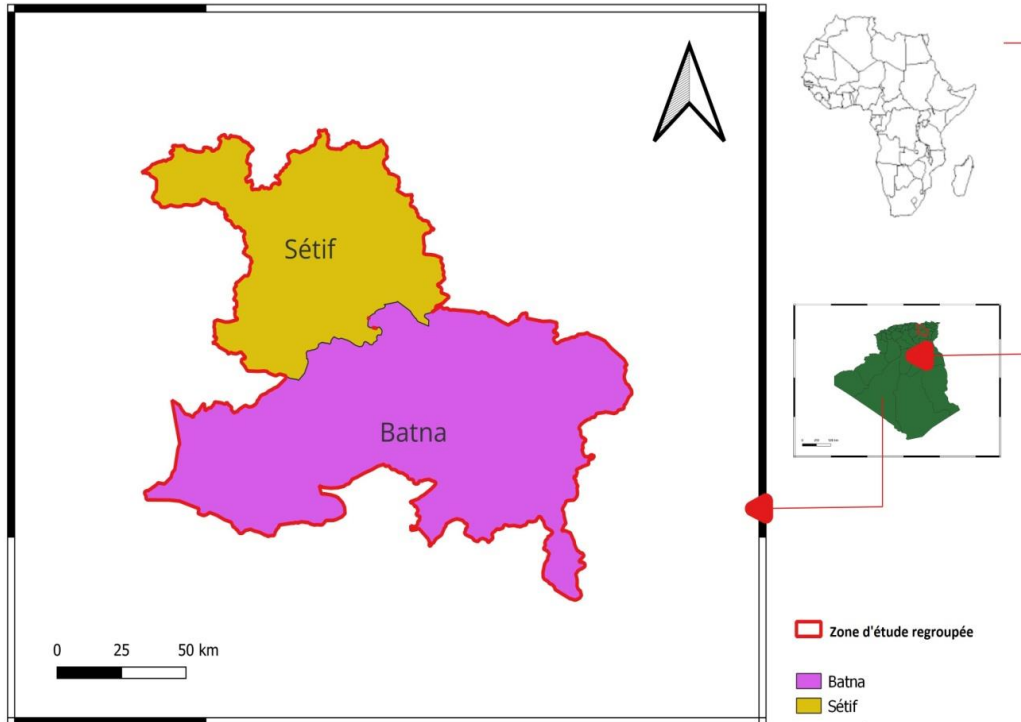


Figure 5 : Carte géographique représentant la zone de l'étude (réalisée par QGIS® Desktop 3.28.10).

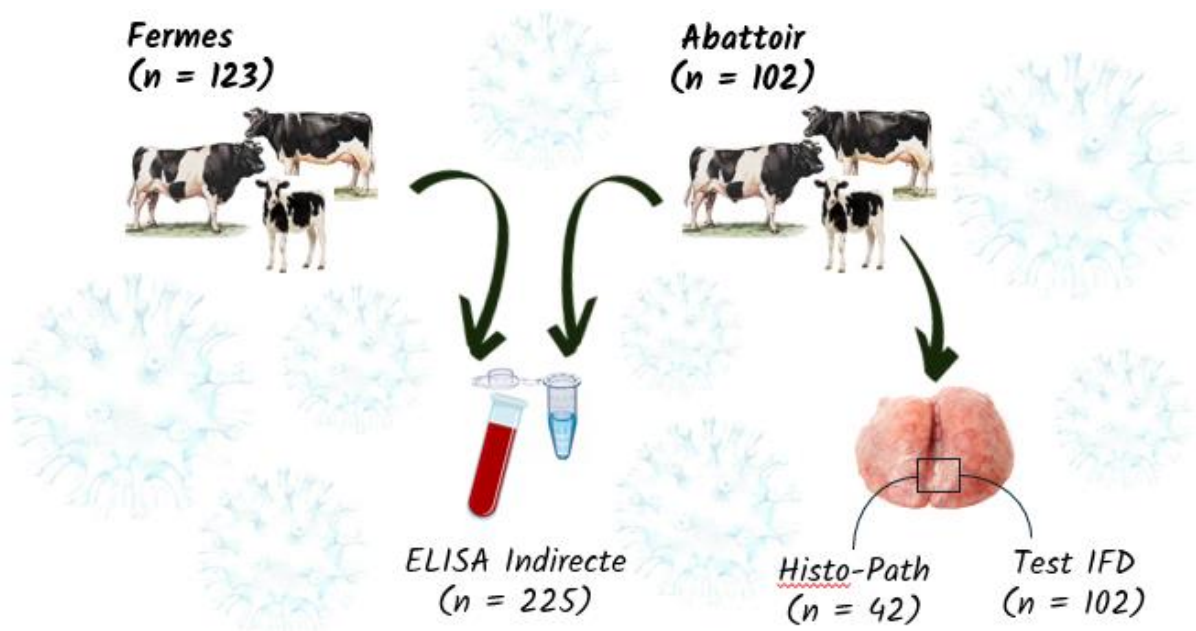


Figure 6 : Résumé graphique du protocole expérimental

1.2 Etude sérologique

1.2.1 Réalisation des prélèvements sanguins

Les bovins élevés dans les fermes ou ceux destinés à l'abattage ont fait l'objet de prélèvements de sang à partir de la veine jugulaire ou plus rarement de la veine mammaire. La récolte de sang a été réalisée à l'aide d'aiguilles et de tubes secs de type Vacutainer de 4 et 9 ml. Les échantillons ont été acheminés au laboratoire dans un délai maximal de deux heures en conditions de froid pour y être centrifugés et conservés. Les sérums ont été obtenus par centrifugation à 6000 tr/min à +4 °C, puis aliquotés dans des tubes Eppendorf de 1,5 ml et conservés à -80 °C jusqu'à leur utilisation.

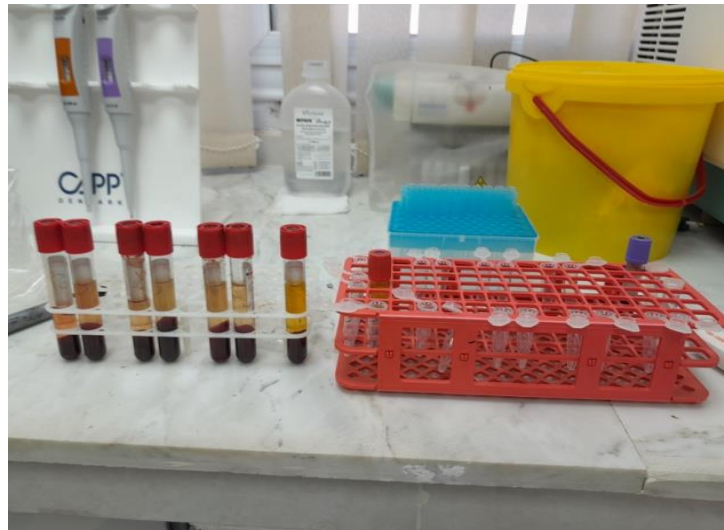


Photo 1 : Obtention des sérums après centrifugation et leur séparation en aliquotes dans des Eppendorf de 1.5 ml (Originale).

1.2.2 Technique ELISA indirecte

La détection semi-quantitative des anticorps spécifiques anti-VRSB a été réalisée grâce à la technique ELISA indirecte, utilisant le kit BIO K 061/5® (BioX Diagnostics, Belgique), dont on rapporte une sensibilité et une spécificité de 93% et 87%, respectivement. Les puits des microplaques du kit sont sensibilisés par la protéine virale recombinante de fusion (F) du VRSB, captée par un anticorps monoclonal spécifique. Seuls les puits des colonnes impaires

des microplaques (1, 3, 5, 7, 9, 11) renferment la protéine F. Les colonnes paires (2, 4, 6, 8, 10, 12) comportent, quant à elles, des antigènes témoins. Cette disposition permet de minimiser le pourcentage des résultats faussement positifs.

Matériels :

- Kit ELISA (BIO K 061/5®, BioX Diagnostics, Belgium), livré avec les composants suivants : Microplaques de 96 puits sensibilisés, solution de lavage, tampon de dilution, conjugué, sérums positif et négatif, solution de révélation (TMB : Tétraméthylbenzidine), solution d'arrêt.

- Sérums
- Gants en latex
- Eau distillée
- Microplaque de dilution
- Pipette monocanal et pipette multicanal
- Automate de lavage des plaques
- Lecteur ELISA



Photo 2 : Les composants de la trousse (Kit ELISA) (Originale).

1.2.3 Préparation des échantillons

Les réactifs du kit, ainsi que les échantillons de sérum ont été ramenés à température ambiante. Le tampon de dilution et la solution de lavage ont été dilués 5x et 20x respectivement. Le conjugué, quant à lui, a été dilué au 1:50 comme recommandé par le fabricant.

Après décongélation complète, les échantillons de sérum au même titre que les sérums positifs et négatifs ont été homogénéisés par agitation douce, avant de subir une dilution au 1:100.

1.2.4 Réalisation du test

Le test a été réalisé selon les recommandations du fabricant. À l'aide d'une pipette monocanal, 100 µl de sérum (échantillons et contrôles) dilués au 1:100, ont été distribués dans les puits de la microplaque. Après une incubation d'une heure ($21\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$) permettant la fixation des anticorps sériques à la protéine F couplée à l'anticorps monoclonal présent sur la microplaque, on procède à trois séries consécutives de lavage automatisé (automate BioTek 50 TS) en utilisant la solution de lavage à raison de 300 µl par puits. Au terme du lavage automatique, une pipette monocanal est utilisée pour distribuer 100 µl du conjugué dilué au 1:50 dans chaque puits de la microplaque. Après une heure d'incubation à $21\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, la même pipette monocanale est réutilisée pour distribuer la solution chromogène TMB à raison de 100 µl par puits. Après une incubation de 10 minutes à une température de $21\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, la réaction enzymatique est stoppée par l'ajout de la solution d'arrêt (50 µl/puits). Les échantillons positifs sont ainsi révélés par un virement de couleur passant du bleu vers le jaune (Photo 4).

Étape de lecture :

La mesure des valeurs de densité optique des échantillons et des contrôles (sérums positif et négatif) est réalisée grâce à un lecteur ELISA réglé à 450 nm (BioTek 800 TS).

La densité optique corrigée (DOc) des échantillons, des contrôles positifs et des contrôles négatifs correspond à la différence entre les deux densités optiques des colonnes paires et impaires de la microplaque :

$$\text{Doc} = (\text{DO colonne paire}) - (\text{DO colonne impaire}).$$

Le test ne peut être validé que si le sérum positif et le sérum négatif fournissent une différence supérieure à 0.800 et inférieure à 0.300 respectivement.

Le ratio d'ELISA entre l'échantillon et le contrôle positif a été calculé comme suit :

$\text{DOc échantillon} / \text{DOc contrôle positif}$

Le seuil de positivité du ratio a été fixé à 0.2, comme indiqué par le fabricant.

Après la validation du test, une interprétation semi-quantitative a été réalisée comme indiqué dans le Tableau 01 :

Tableau 1 : Interprétation des résultats du test ELISA indirect selon la valeur du rapport Echantillon/Contrôle +.

Echantillon/ Contrôle +	$0 < \text{Val} \leq 0.2$	$0.2 < \text{Val} \leq 0.4$	$0.4 < \text{Val} \leq 0.6$	$0.6 < \text{Val} \leq 0.8$	$0.8 < \text{Val} \leq 1$	$1 < \text{Val}$
Interprétation	Negative	Pos +	Pos ++	Pos +++	Pos ++++	Pos +++++
Titre Elisa	Zero	Faible	Moyen		Elevé	

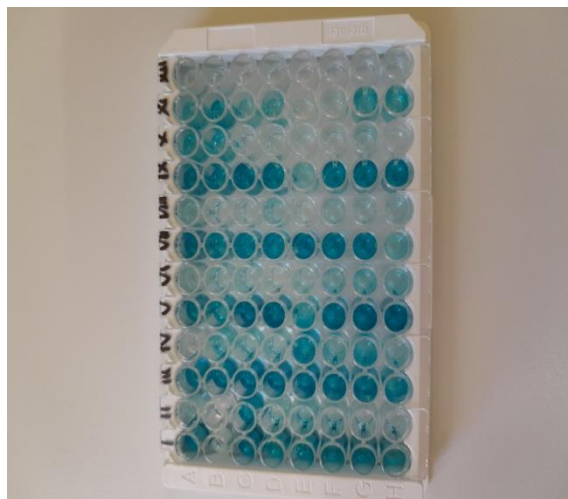


Photo 3 : Apparition de la coloration bleue après l'ajout de la solution chromogène (Originale)

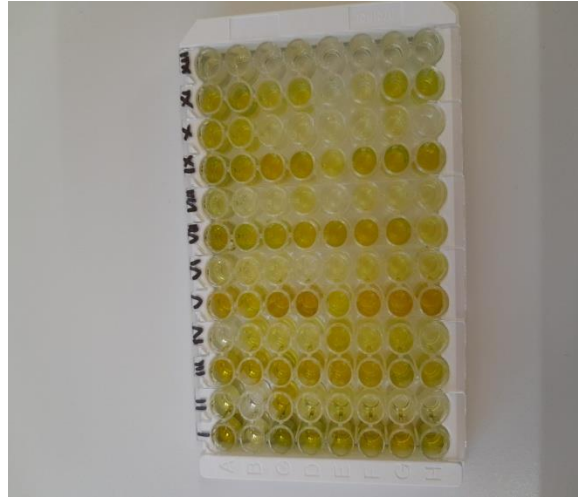


Photo 4 : Virement de la coloration vers le jaune après l'addition de la solution d'arrêt (Originale)

1.3 Échantillonnage du tissu pulmonaire

Contrairement aux 123 animaux issus des fermes, pour lesquels la recherche de l'infection par le VRSB a consisté en la détection des anticorps spécifiques, les 102 bovins sacrifiés à l'abattoir ont fait l'objet d'une double investigation avec une recherche des anticorps anti-VRSB et une détection de l'antigène viral à localisation pulmonaire. À cet effet, 102 échantillons de tissu pulmonaire ont été prélevés sans tenir compte du résultat de l'examen clinique ante-mortem. Ces prélèvements étaient souvent limités à la région crâniale du poumon droit, là où des lésions pulmonaires macroscopiques ont été constatées (Photo 05). Les échantillons de tissu dont la taille variait entre 3 et 4 cm, étaient conservés dans du formol à 10 % ou congelés à -80 °C selon qu'ils étaient destinés à l'examen histologique (42 échantillons) ou au test d'immunofluorescence directe (102 échantillons).



Photo 5 : Aspect macroscopique pathologique au niveau des lobes crâniens des poumons (Originale).

1.4 Technique d'immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe (IFD) a été utilisée pour localiser l'antigène viral dans le tissu pulmonaire et visualiser sa distribution et son abondance. Elle consiste à révéler la présence de l'antigène viral par un fluorochrome couplé à un anticorps monoclonal spécifique du VRSB.

Matériel :

- Anticorps monoclonaux anti-VRSB de souris, couplés à l'Isothiocyante de fluorescéine (BIO 032®, BIOX Diagnostics, Belgique)
- Cryostat (PBS-Acétone)
- Lames silanisées
- Cryogel (Leica Freezing Tissue Medium).
- Solution de PBS-Blue Evans
- Microscope à fluorescence
- Gants en latex

1.4.1 Réalisation du test

Le test a été exécuté selon le protocole du fabricant du kit.

Avant la réalisation des coupes, les fragments de tissu congelés sont disposés dans des moules inondés d'une quantité suffisante de cryogel et placés dans un cryostat réglé à -20 °C

(Slee MEV+). Le gel passe alors de son état liquide à son état solide, ce qui permet de maintenir stable le tissu pendant la réalisation de la coupe. Des sections fines de 4 μm sont réalisées à l'aide d'un microtome adapté pour les coupes à très basse température.

Les coupes obtenues sont placées immédiatement sur des lames de verre silanisées de type Leica® Xtra adhésive chargées positivement. Ce type de lames permet d'assurer une bonne adhérence des sections tissulaires, prévenant ainsi leur détachement sous l'effet des lavages successifs. Les lames ont été ensuite fixées durant 15 minutes à l'aide de l'acétone diluée (9 volumes d'acétone dans 1 volume de PBS) avant d'être lavées au PBS-Blue Evans et séchées à l'air libre à température ambiante.

Après fixation, lavage et séchage des lames, on a procédé à l'immunomarquage en appliquant sur les sections de tissu, l'anticorps monoclonal conjugué à l'Isothiocyanate de fluorescéine qu'on a préalablement dilué au 1:20 dans du PBS-Blue Evans. Après une incubation d'une heure à 24 °C (+/- 3 °C), les lames ont été lavées au PBS-Blue Evans puis séchées. La lecture des lames est faite sous microscope à fluorescence après dépôt d'une goutte de milieu de montage (glycérol).

Toutes les étapes de l'IFD ont été réalisées dans un environnement faiblement éclairé afin de minimiser le photoblanchiment, préserver l'intensité de la fluorescence et prolonger la durée d'observation.

1.5 Etude histo-pathologique

L'examen histo-pathologique des lésions a été réalisé dans le but de rechercher la formation de cellules syncytiales, considérées comme plus ou moins caractéristiques de l'effet pathogène du VRSB. L'examen a concerné 42 échantillons de tissu pulmonaire prélevés sur des cas présentant des lésions macroscopiques évidentes. Les tissus ont été prélevés, fixés, traités, colorés et enfin montés sur des lames pour une observation au microscope.

Matériel :

- Récipients en verre étiquetés.
- Cassettes en plastique.
- Moules en inox.
- Borels.
- Plaque chauffante.

- Etuve.
- Microtome.
- Microscope optique.
- Lames et lamelles.
- Gants en latex.
- formol à 10 %.
- Ethanol.
- Xylène.
- Paraffine liquide.
- Glycérol.
- Hémalum
- Eosine

1.5.1 Réalisation de la technique

Les échantillons de tissu pulmonaire fixés immédiatement après prélèvement, dans du formol à 10%, ont été fractionnés et mis en cassettes, puis remis dans le fixateur pour parachever l'étape de fixation. Les échantillons de tissu ont ensuite subi une déshydratation par immersions successives dans des bains d'éthanol de titres croissants (70%, 95% et 100%). Avant l'inclusion en paraffine, les fragments de tissu subissent une désalcoolisation dans du xylène (2 bains successifs de 30 minutes chacun). L'imprégnation par la paraffine se fait à chaud (étuve portée à 60 °C) pendant 2 heures. La paraffine fondue contenant le tissu est versée dans des moules en inox posés sur un support froid. On laisse refroidir à température ambiante jusqu'à durcissement complet. Les moules sont ensuite congelés pour une durée minimale de 24 heures.

Les blocs de paraffine sont passés au microtome (Leica RM 2125 RTS) pour réaliser des coupes minces de 4 µm que l'on étale sur des lames contenant un liquide d'étalement. L'ensemble est porté sur une platine chauffée à 45 °C pour obtenir un étalement complet de la coupe. Enfin, on procède au séchage des pièces à 37 °C pendant une nuit.

Avant l'étape de coloration, les lames subissent un déparaffinage et une réhydratation, lesquels consistent à suivre, en les inversant, les principales étapes de l'inclusion : Liquéfaction de la paraffine par chauffage à 45 °C pendant 15 minutes, 2 bains de xylène de

10 minutes chacun, bains d'éthanol de titres décroissants, avant un bain d'eau pure pour assurer la réhydratation finale.

Pour être colorées, les lames sont immergées dans un bain d'hémalun pendant 15 secondes, puis rincées sous un jet d'eau courante jusqu'à blanchissement des coupes. Les lames sont ensuite plongées dans un bain d'éosine pendant 5 minutes puis lavées soigneusement jusqu'à disparition de la couleur rouge sur les bords des lames. On termine par une déshydratation des lames par passage successif dans des bains d'éthanol de titres croissants (2 bains d'éthanol 95% suivis de 2 bains d'éthanol absolu).

Avant de procéder à la lecture des lames, on dépose entre la lame et la lamelle une goutte du milieu de montage. Afin d'accélérer la solidification du milieu de montage, la lame ainsi protégée est portée à l'étuve pendant une durée de 2 heures.

1.6 Analyse statistique

Les résultats des tests ELISA et d'immunofluorescence ont été analysés statistiquement à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 25. Le test du chi-deux a été effectué pour évaluer l'influence de l'âge des animaux sur le niveau des titres ELISA semi-quantitatifs d'une part et sur le taux de positivité au VRSB, déterminé par ELISA ou IFD d'autre part.

Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

2. Résultats

2.1 ELISA Indirecte

Sur les 225 sérums prélevés dans l'abattoir et les fermes, 205 se sont révélés positifs au VRSB (91,11 %) avec des niveaux d'anticorps variant entre faible (15,56 %), moyen (43,56 %) et élevé (32 %). La séropositivité au VRSB variait selon les groupes d'âge. Tous les animaux les plus âgés (plus de 6 ans) étaient séropositifs (30/30), tandis que les taux de positivité étaient de 90,62 % pour les animaux de 2 à 6 ans, de 89,06 % pour ceux de 1 à 2 ans, et de 91,42 % pour les animaux de moins d'un an (Tableau 02). Alors que la différence de séropositivité entre les quatre groupes d'âge n'était pas statistiquement significative ($P > 0,05$), les niveaux semi-quantitatifs d'anticorps ont été significativement différents selon les catégories d'âge des bovins séropositifs (** $P < 0,01$) (Figure 7).



Figure 7 : Niveaux des titres en anticorps en fonction des différentes catégories d'âge.

2.2 Immunofluorescence directe

Le test d'immunofluorescence directe a permis de détecter 28 cas positifs parmi les 102 échantillons testés, soit un taux de positivité de 27.45 %. La présence de l'antigène viral au niveau du tissu pulmonaire a été révélée grâce à une fluorescence de type réticulaire diffuse au niveau de l'épithélium pulmonaire (Figure 6 a, b). Pour quelques lames, une fluorescence intense a été observée au niveau des parois bronchiolaires (Figure 6 c, d), ou encore au niveau alvéolaire. L'analyse statistique des résultats n'indique aucune relation entre la présence des antigènes viraux et l'âge des animaux ($P > 0.05$).

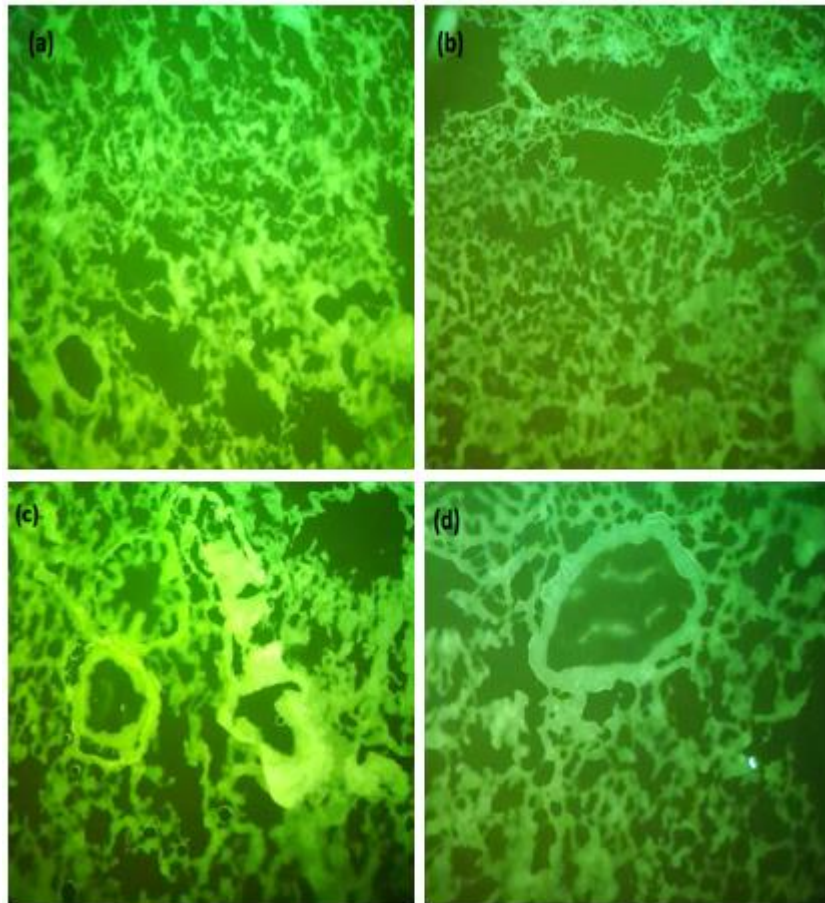


Photo 6 : Cryo-sections pulmonaires des bovins positifs au test d'immunofluorescence Directe (IFD)

Les images (a) et (b) montrent la localisation réticulaire de la fluorescence au niveau du parenchyme pulmonaire. Sur les images (c) et (d) la fluorescence est de localisation bronchiolaire.

S'agissant des 102 échantillons soumis à la fois au test ELISA et IFD, les résultats des deux tests ont divergé sur 69 échantillons (67.65 %). Les résultats concordaient seulement sur 5 échantillons négatifs et 28 échantillons positifs, soit 33 au total (32.35 %).

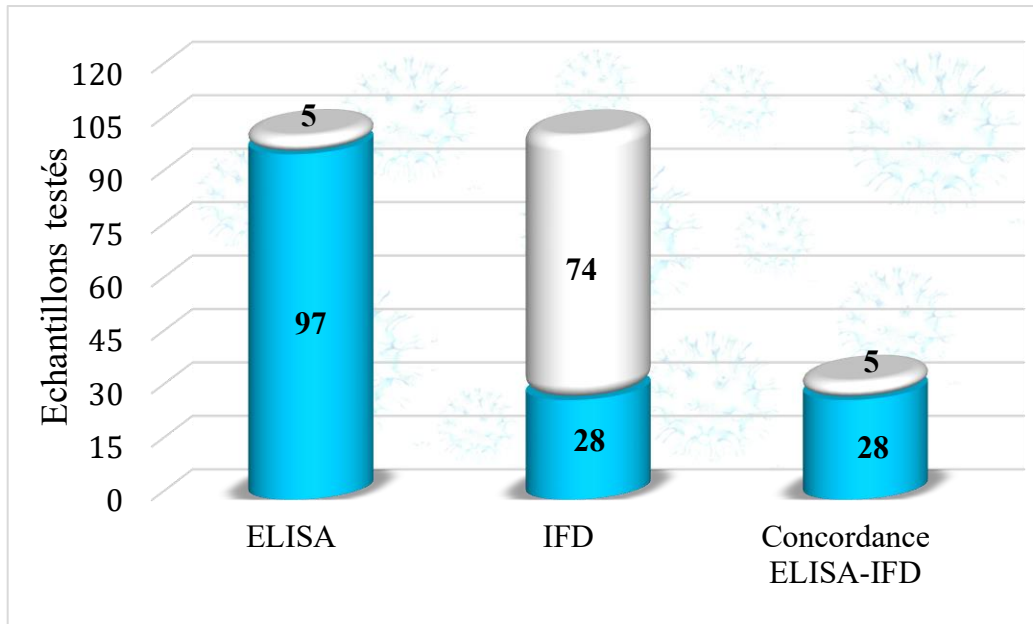


Figure 8 : Concordance et divergence des tests ELISA et IFD sur les 102 échantillons co-testés.

Tableau 2 : Taux de positivité au VRSB déterminés par ELISA et IFD dans les différents groupes d'âge

Catégorie d'âge (ans)	ELISA				IFD	
	Négatifs	Positifs			Négatifs	Positifs
		Faible*	Moyen*	Elevé*		
0 < ... < 1	8.57% (3/35)	20% (7/35)	48.57% (17/35)	22.86% (8/35)	71.43% (10/14)	28.57% (4/14)
1 ≤ ... < 2	10.94% (14/128)	15.63% (20/128)	36.72% (47/128)	36.72% (47/128)	72.09% (62/86)	27.91% (24/86)
2 ≤ ... < 6	9.38% (3/32)	18.75% (6/32)	46.88% (15/32)	25.00% (8/32)	/	/
6 ≤ ...	0.00% (0/30)	6.67% (2/30)	63.33% (19/30)	30.00% (9/30)	100.00% (2/2)	0.00% (0/2)
Total	8.89% (20/225)	15.56% (35/225)	43.56% (98/225)	32.00% (72/225)	72.55% (74/102)	27.45% (28/102)

*Niveaux semi-quantitatifs

2.3 Histopathologie

Lors de l'examen macroscopique, des lésions de pneumonie et de bronchopneumonie ont été observées, notamment une modification de la couleur du tissu pulmonaire vers le marron et le violet, ainsi qu'un durcissement de certaines parties du poumon et une hypertrophie des ganglions lymphatiques. Dans certains cas un épaissement de la plèvre était observé avec modification de sa couleur vers le blanc. Des adhérences et des fibroses étaient également observées avec des cas d'emphysème accentué. Ces lésions étaient localisées surtout au niveau des lobes cranio-ventraux, à l'exception de l'emphysème qui s'est développé dans la région caudale des poumons.

L'examen microscopique des lames a montré des lésions communes à la majorité des broncho-pneumonies qu'elles soient virales ou bactériennes, dont l'œdème, la fibrose et l'épaississement des septa inter-alvéolaires, l'hémorragie interstitielle (Photo 7 a) et l'emphysème (Photo 7 b). Sur certaines lames on a pu noter la présence de syncytia au niveau bronchiolaire (Photo 7 c, d).

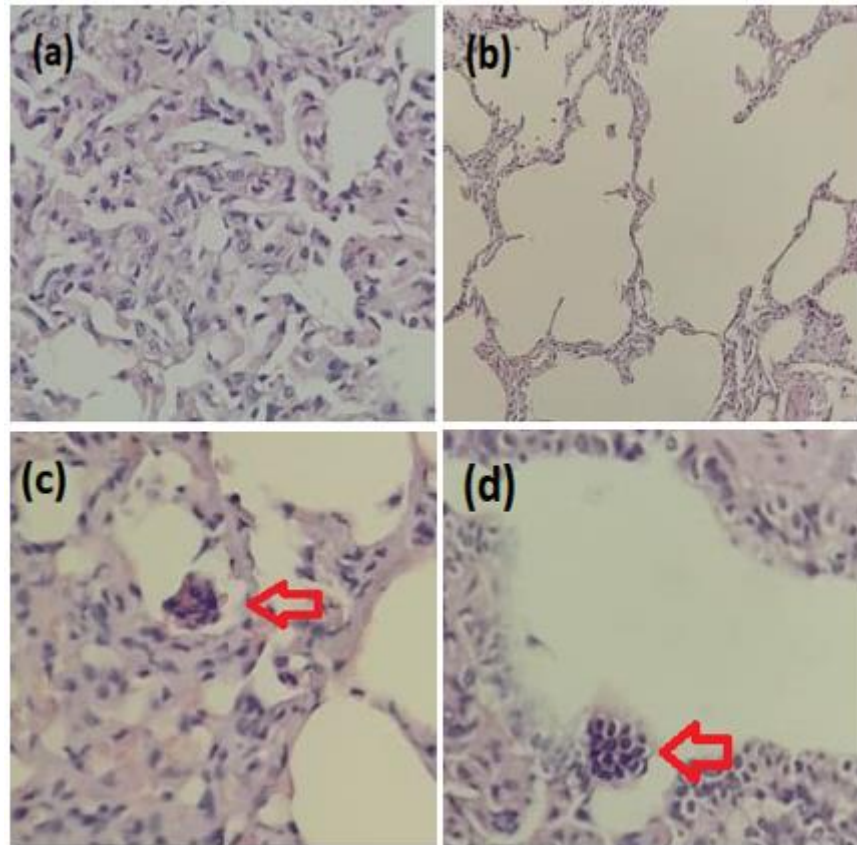


Photo 7 : Principales lésions microscopiques associées à l'infection par le VRSB

Hémorragie interstitielle au niveau pulmonaire et emphysème caractérisant les stades avancés de l'infection (a, b). Les images (c) et (d) montrent la formation de syncytia au niveau pulmonaire.

3. Discussion

Le virus respiratoire syncytial bovin est aujourd'hui endémique dans la plupart des régions des quatre continents. En Algérie, la circulation du virus n'a jamais été confirmée par des tests immunologiques ou d'amplification génique. En raison de l'absence de symptômes cliniques pathognomoniques, l'infection par le VRSB demeure sous-diagnostiquée et continue de ce fait à être traitée par des antibiotiques, ce qui est non seulement sans effet, mais risque à terme d'aggraver le problème de l'antibiorésistance. Le coût économique d'une telle situation est difficilement quantifiable, mais certainement très pénalisant pour les exploitations de bovins laitiers et viandeux.

La présente étude a été initiée dans le but de révéler pour la première fois la circulation du VRSB au sein de la population bovine en Algérie. A cet effet, 225 bovins de différents âges ont fait l'objet d'un test ELISA indirect, parmi lesquels 102 ont également été testés par

immunofluorescence directe (IFD). Les animaux recrutés pour l'étude proviennent de fermes d'élevage territorialement rattachées aux wilayas de Batna et Sétif. Des prélèvements ont également été effectués sur des bovins sacrifiés à l'abattoir de la ville de Batna, lequel reçoit aussi des bovins originaires des wilayas limitrophes (Constantine, Khenchela). Parmi les animaux sacrifiés à l'abattoir, 42 ont servi pour le prélèvement d'échantillons de poumon destinés à un examen histopathologique des lésions constatées.

Le test ELISA a révélé une séroprévalence de 91.11% (205/225). Des taux similaires ont été rapportés en Angleterre (Paton et al., 1998), au Mexique (Solís-Calderón et al., 2007), aux USA (Collins et al., 1988), en Ethiopie (Woldemeskel et al, 2000), au Venezuela (Obando et al., 1999) et en Iraq (Hussain et al., 2019) avec des taux de positivité de 100%, 99%, 95%, 92%, 85% et 83% respectivement. Ces niveaux élevés de séroprévalence créent une situation épidémiologique où il devient difficile de déterminer l'incidence des infections au VRSB. En raison de ce caractère endémique de l'infection, la valeur diagnostique d'un seul échantillon de sérum est la plus élevée pour les IgM et les IgA, qui indiquent une réinfection récente (Graham et al., 1999). Ceci est aussi valable pour les veaux possédant des anticorps maternels, dont l'effet suppressif s'exerce totalement ou partiellement sur les IgG mais pas sur les IgM sécrétés en réponse à une infection naturelle (Collins et al., 1996).

Dans les régions où le VRSB est récurrent, des échantillons appariés peuvent être utiles pour établir un diagnostic. Une augmentation conséquente des titres Elisa traduit une séroconversion et indique une réinfection récente.

Il est tout à fait admis que seuls les tests ELISA DIVA (Differentiation of Infected from Vaccinated Animals) peuvent distinguer les anticorps vaccinaux des anticorps infectieux (Capua et al., 2004). Ce type de tests ELISA utilise des épitopes viraux spécifiques des protéines non-structurales et exprimés exclusivement lors d'une infection naturelle. La distinction entre les anticorps infectieux et les anticorps d'origine maternelle par un test ELISA est encore plus complexe. En face des multiples avantages du test ELISA utilisé dans la présente étude (sensibilité et spécificité) ce test reste incapable de discerner les anticorps faisant suite à une infection naturelle de ceux induits par la vaccination et encore moins des anticorps maternels, car ce test utilise la protéine virale de fusion (protéine F), présente à la fois chez le virus sauvage et vaccinal.

La fiabilité de la séroprévalence observée dans notre étude en tant qu'indicateur de la circulation du virus est renforcée par le fait que la vaccination contre le VRSB n'est pas pratiquée en Algérie. De plus, seuls deux des veaux échantillonnés dans cette étude étaient âgés de moins de 8 mois, âge auquel le veau ne possède plus aucune trace d'anticorps

d'origine maternelle (Uttenthal et al., 2000; Ferella et al., 2020). Ceux-ci régressent lors des quatre premiers mois de vie et n'augmentent qu'en réponse à une infection par un virus sauvage (Uttenthal et al., 2000). Par conséquent, les anticorps détectés chez les animaux étudiés ne sont ni induits par la vaccination ni d'origine maternelle et la séroprévalence déterminée par notre étude reflète authentiquement l'exposition naturelle au VRSB et sa circulation au sein de la population bovine dans la région étudiée.

La haute séroprévalence du VRSB observée dans notre étude et celles rapportées dans d'autres régions du monde reflètent le caractère endémique de l'infection et la persistance du virus dans les troupeaux infectés. Des études ont montré que le VRSB peut réapparaître après des périodes sans détection, suggérant une possible réactivation du virus chez des bovins porteurs asymptomatiques, d'autant plus que le VRSB perd rapidement son infectiosité dans le milieu extérieur (Smith et al., 1975). Des travaux expérimentaux ont tenté d'induire la réactivation du virus par traitement corticostéroïde, ce qui a entraîné une élévation des titres d'anticorps sans détection directe du virus (Van Der Poel, 1997). Des essais plus récents n'ont jamais réussi à réactiver l'infection chez des animaux supposés porteurs de VRSB (Makoschey et al., 2021), excluant l'état de latence, lequel d'ailleurs n'a jamais été documenté et reste donc purement hypothétique. L'état endémique de l'infection par le VRSB s'expliquerait plutôt par une persistance du virus, favorisée par la présence au sein du troupeau, d'animaux immunologiquement naïfs (jeunes veaux) qui assurent la pérennité de l'infection dans les élevages, particulièrement ceux en feedlots ou en conditions de densité élevée. Dans des conditions expérimentales, le VRSB est resté détectable plus de 70 jours suivant l'inoculation (Valarcher et al., 2000). S'appuyant sur les résultats de séquençage des gènes viraux, certains auteurs ont même réfuté la persistance du VRSB dans les troupeaux de bovins, postulant qu'il s'agit de réinfections par de nouvelles souches virales (Larsen, 2000; Bidokhti et al., 2012).

La sévérité et le cours de l'infection par le VRSB sont déterminés par plusieurs facteurs, dont l'âge de l'animal (Elvander, 1996; Valarcher et al., 2007; Sarmiento-Silva et al., 2012). Selon (Uttenthal et al., 2000), la forme clinique est rarement observée chez les veaux de moins de deux semaines d'âge. Il a été rapporté que les formes cliniques sévères liées au VRSB sont observées chez les veaux de moins de six mois. Elles seraient plus modérées chez les adultes (Valarcher et al., 2007). La sévérité de la forme clinique chez les jeunes veaux serait probablement liée à leur naïveté immunologique. De plus, les études ne sont pas toutes concordantes sur le rôle protecteur des anticorps maternels contre l'infection par le VRSB (Kimman et al., 1988; Baker et al., 1993; Van der Poel et al., 1994; Baker et al., 1997), même

si la sévérité de l'infection chez le veau serait inversement proportionnelle au taux d'anticorps maternels (Caldow et al., 1993). Ces derniers, seraient même capables d'exacerber l'expression clinique de la maladie chez les veaux par le biais d'une réponse antigène-anticorps (Ogilvie et al., 1981; Kimman et al., 1988).

S'il est bien établi que l'infection par le VRSB est cliniquement plus sévère chez les jeunes veaux, les études sont moins unanimes quant à l'influence de l'âge sur la séroprévalence du virus. En effet, les résultats des travaux à ce sujet sont pour le moins incohérents. Hussain et al (2019) ont enregistré une séroprévalence nettement plus élevée chez les bovins âgés de 7 à 18 mois comparativement aux animaux plus âgés. En Angleterre, 70 % des veaux étaient déjà séropositifs à l'âge de 9 mois (Stott et al., 1980), tandis qu'en France, 50 % des bovins séropositifs étaient des veaux de moins de 12 mois (Perrin et al., 1979). Hoppe et al (2018) ont rapporté une prévalence significativement plus élevée chez les adultes par rapport aux jeunes veaux, malgré le fait que certains de ces veaux, n'étant pas encore sevrés, possédaient toujours des anticorps maternels. L'âge a également été signalé comme un facteur de risque par Solís-Calderón et al (2007) et Ferella et al (2018), avec une séroprévalence plus faible chez les jeunes animaux par rapport aux adultes. Cette plus faible prévalence chez les jeunes veaux a été précédemment attribuée essentiellement à deux facteurs : Une exposition réduite au virus pendant les premiers stades de la vie et une réponse immunitaire inadéquate à l'infection naturelle, probablement en raison de l'effet suppressif des anticorps maternels ou de l'immaturité du système immunitaire chez les très jeunes veaux (Guzman et al., 2015).

La différence de la séroprévalence des anticorps anti-VRSB entre les quatre groupes d'âge définis dans cette étude a été statistiquement non significative ($P > 0.05$). Avec un taux de positivité de 91.42%, la proportion de séropositifs parmi les veaux de moins d'un an était très proche de celle enregistrée chez les bovins plus âgés (90.62 % et 89.06 % respectivement pour les animaux de 2-6 ans et 1-2 ans). La séroprévalence n'était donc pas plus faible chez les veaux de moins d'un an. Cette discordance avec les résultats des travaux antérieurs (Ferella et al., 2018; Hoppe et al., 2018; Solís-Calderón et al., 2007) est liée au fait que seuls 2 veaux parmi les 30 sélectionnés pour l'étude étaient âgés de moins de 8 mois. Il s'agit donc de veaux totalement immunocompétents (Cortese, 2009), sans aucune trace d'anticorps maternel (Uttenthal et al., 2000). De tels veaux étaient donc capables d'opérer une séroconversion en réponse à une possible infection naturelle, sans risque d'interférence avec les anticorps maternels. En outre, il est courant dans les élevages de bovins en Algérie que des veaux sevrés entrent en contact avec des animaux adultes nouvellement intégrés dans le troupeau, ce

qui augmente le risque de transmission du VRSB aux jeunes veaux avant l'âge d'un an. Notons que tous les animaux de plus de 6 ans étaient séropositifs (30/30). Ce résultat serait lié aux réinfections successives qui ont pour effet d'entretenir un niveau d'anticorps sériques détectable chez les animaux âgés (Bidokhti et al., 2009).

Si l'âge des animaux n'avait aucune influence sur la séoprévalence du VRSB, il y avait manifestement un effet âge sur les niveaux semi-quantitatifs des anticorps détectés par le test ELISA. En effet, les titres en anticorps étaient significativement plus élevés (** $P < 0.01$) chez les bovins adultes (plus de 2 ans) par rapport aux sujets de moins de 2 ans, avec des niveaux d'anticorps moyens à élevés estimés à 82,25 % et 73 %, respectivement. Cette constatation était prévisible et reflète l'effet booster des réinfections naturelles sur la réponse immunitaire des adultes, qui sont plus fréquemment infectés que les jeunes animaux (Van der Poel et al., 1993).

Sur les 225 échantillons testés par Elisa, 102 ont également été testés par immunofluorescence directe (IFD). Il s'agit de jeunes bovins âgés de moins de 2 ans, excepté 2 sujets plus âgés (6 ans) qui se sont révélés négatifs. La fluorescence spécifique se présentait de façon diffuse dans le parenchyme pulmonaire pour 85.71% (24/28) des échantillons positifs, alors qu'elle était limitée au niveau de l'épithélium des bronches pour 14.28% (4/28) des échantillons. Ces variations d'expressions de la fluorescence sont probablement liées à plusieurs facteurs, dont l'endroit du prélèvement, le stade d'évolution de l'infection, l'ampleur de la diffusion virale et finalement la conservation du parenchyme lors de la réalisation des cryo-sections par le cryostat, une étape très délicate et déterminante dont dépend l'observation sous microscope à fluorescence.

Les localisations pulmonaires de la fluorescence étaient identiques à celles rapportées par d'autres auteurs, dont certains ont utilisé le test d'immunofluorescence indirecte (Flores et al., 2000). En effet, les antigènes viraux ont surtout été localisés au niveau des épithéliums des bronches et au niveau des alvéoles. La localisation cytoplasmique a aussi été signalée, même s'il est plus difficile de la distinguer (Ceribasi et al., 2014; Kamdi et al., 2020).

Le taux de positivité détecté par IFD était largement inférieur à la séoprévalence déterminée par ELISA (27.45% vs 95%). Cette différence pourrait être attribuée à la disparité dans la dynamique temporelle de l'infection chez les bovins testés : Certains animaux peuvent avoir été infectés pendant un certain temps et donc avoir des anticorps circulants sans héberger d'antigènes viraux dans leurs tissus pulmonaires. Cet argument est appuyé par le fait qu'aucun des bovins séronégatifs n'a été testé positif par immunofluorescence. Autrement dit, aucun des animaux exempts d'anticorps (5/102) n'avait d'antigène viral dans les poumons.

Dans des conditions expérimentales, (Trigo et al., 1984), n'ont signalé aucune fluorescence spécifique dans les poumons entre 6 et 12 jours après inoculation, alors que les IgG sériques anti-VRSB peuvent persister pendant au moins 3 mois après l'infection initiale (Kimman et al., 1989). Cette clairance virale relativement rapide fait de l'IFD un test convenant pour le diagnostic des infections aiguës ou récentes (L'IFD a une fenêtre de détection plus courte, limitée à la période où le virus est activement présent). L'écart observé dans les taux de positivité entre ELISA et IFD peut également être dû à la taille limitée des fragments de tissu pulmonaire examinés dans le test d'immunofluorescence (4 à 5 cm), entraînant ainsi un risque de passer à côté des zones où sont concentrées les particules virales à l'intérieur des lésions pulmonaires.

Des discordances entre les résultats du test ELISA et celui de l'IFD ont déjà été rapportées. En Inde, une étude menée en 2020 a fait état d'un taux de détection du VRSB par IFD de seulement 3 % (Kamdi et al., 2020), ce qui est nettement inférieur à la séroprévalence de 47 % et 50 % révélées par des études menées dans le même pays deux et un an plus tôt, respectivement (Goswami et al., 2017; Katoch et al., 2017).

Sur 102 animaux testés conjointement par ELISA et IFD, 28 étaient positifs dans les deux tests, ce qui suggère la coexistence des anticorps circulants et des antigènes viraux chez ces animaux. Cette coexistence indique une infection récente avec une clairance virale en cours, mais incomplète. La présence d'anticorps circulants, même à des niveaux élevés, ne garantit pas une clairance virale stérilisante. L'obtention d'une clairance virale complète nécessite un équilibre harmonieux entre immunité humorale et immunité cellulaire.

Si les anticorps circulants contribuent principalement à réduire la charge virale libre et à limiter la propagation de l'infection, seuls les lymphocytes T cytotoxiques peuvent éliminer les particules virales intracellulaires, ce qui les rend cruciaux pour une clairance virale efficace (Taylor, 2018). Ainsi, les animaux séropositifs peuvent tout à fait héberger des particules virales à des niveaux détectables dans leurs poumons. L'absence de symptômes chez ces animaux au moment de l'échantillonnage, malgré une infection récente, reflète probablement leur statut d'individus réinfectés possédant des anticorps ayant aidé à atténuer l'impact de l'infection et d'empêcher l'expression clinique de la maladie (Valarcher et al., 2007). La forme subclinique de l'infection par le VRSB a déjà été signalée (Hoppe et al., 2018) et les bovins peuvent rester cliniquement sains pendant des années même dans des régions où la prévalence du virus est élevée (Ohlson et al., 2013).

Le test d'immunofluorescence a été associé à l'examen histologique des lésions pulmonaires notamment celles constatées sur les échantillons testés positifs à l'IFD. Le but

était de chercher des lésions reliées aux infections pulmonaires, en particulier celles ayant été rapportées comme plus ou moins spécifiques de l'infection par le VRSB. En sus de la fibrose, de l'œdème, de l'emphysème et de l'hémorragie, l'examen microscopique des lames a révélé la présence de syncytia à localisation bronchiolaire. La formation de ces cellules géantes multinucléées au sein des lésions pulmonaires n'est pas univoque : Les cellules syncytiales caractérisant l'infection par le VRSB peuvent être associées à d'autres virus respiratoires tels que le virus de la pneumonie interstitielle bovine (VPIB) (Chien et al., 2022), le virus de la parainfluenza bovine (BPIV) et le virus respiratoire syncytial humain (VRSH), lequel infecte principalement les humains, mais peut également infecter les bovins et provoquer des maladies respiratoires (Thomas et al., 1998). Cependant, combinée au test d'IFD, l'observation de syncytia, parmi des lésions histologiques sur des échantillons testés positifs à l'immunofluorescence, conforte la positivité de ces échantillons.

Il est bien établi que le niveau de production de cellules syncytiales multinucléées par le virus détermine la sévérité et l'évolution de l'infection par le VRSB (Taylor, 2017; Jessie et Dobrovolny, 2021). Leur production est particulièrement élevée pendant la phase aiguë de l'infection, ce qui justifie leur absence dans la plupart des échantillons examinés, car ces derniers ont été prélevés sur des animaux qui ne présentaient pas les symptômes d'une infection aiguë lors de l'examen ante-mortem à l'abattoir. Notons enfin qu'aucun échantillon examiné n'a présenté de lésions d'inclusions virales intracytoplasmiques, considérées comme caractéristiques de l'infection par le VRSB (Chien et al., 2022).

Conclusion

La présente étude est la première investigation à avoir révélé des résultats permettant de confirmer les soupçons antérieurs concernant la circulation du virus respiratoire syncytial bovin au sein de la population bovine en Algérie. Le taux d'animaux testés séropositifs était significativement élevé, qui plus est, ces animaux étaient pour la plupart cliniquement sains. L'absence de bovins vaccinés dans la région étudiée conforte le taux de séroprévalence trouvé et donne plus de crédibilité aux résultats de l'étude.

De par sa valeur élevée, la séroprévalence indique la circulation endémique du VRSB dans la région étudiée. L'infection subclinique souligne, quant à elle, le rôle critique des animaux asymptomatiquement infectés dans la transmission et la persistance du virus. Cette situation souligne l'urgence de mettre en place des stratégies de gestion sanitaire efficaces pour limiter la propagation du VRSB, notamment par le dépistage systématique et l'installation de barrières sanitaires efficaces.

Comme attendu, le taux de positivité livré par le test ELISA était plus élevé que celui révélé par l'IFD. Cela attire l'attention sur l'importance de bien considérer le stade de l'infection pour un meilleur choix du test de dépistage. Le test d'immunofluorescence serait mieux indiqué pour diagnostiquer les infections récentes, quand la clairance virale n'est pas encore totale. Les infections plus anciennes seraient, quant à elles, plus efficacement dépistées par le test ELISA.

Perspectives et recommandations

L'infection naturelle par le VRSB procure une protection limitée contre les réinfections ultérieures. Ce constat rend compte de la difficulté à développer un vaccin efficace pour la prévention de la maladie. Aujourd'hui, la vaccination contre le VRSB, à l'instar du virus respiratoire syncytial humain (VRSB), demeure problématique, car aucun vaccin ne concilie sécurité et efficacité et les vaccins disponibles présentement offrent un rapport coût/bénéfice peu encourageant.

Par ailleurs, la métaphylaxie antibiotique, envisagée pour réduire les surinfections secondaires à la contamination par le VRSB, non seulement n'a aucun effet sur le virus, mais risque de surcroît d'aggraver le problème de l'antibiorésistance, préjudiciable à la santé humaine et animale.

Les insuffisances de la prophylaxie médicale renforcent la volonté de recourir aux mesures de biosécurité pour prévenir les contaminations et réduire la transmission du VRSB. S'inspirant du programme norvégien de lutte contre le VRSB et le coronavirus bovin (CoVb), initié en 2016, voici les mesures qui permettraient de lutter efficacement contre les infections respiratoires en général et le VRSB en particulier :

- Mettre en place un monitoring régulier et systématique utilisant des tests sérologiques pour l'identification des animaux séropositifs
- Éviter le contact direct entre les animaux séronégatifs et séropositifs au sein des bâtiments d'élevage ou en pâturage.
- Prévoir séparément des véhicules de transport dédiés aux animaux séropositifs et séronégatifs
- Limiter l'introduction de nouveaux animaux dans le troupeau par des achats uniquement auprès de troupeaux certifiés négatifs.
- Isoler les animaux nouvellement introduits dans des locaux adéquats et spéciaux avant leur intégration dans le troupeau

- Appliquer des restrictions d'accès aux élevages pour le personnel (vétérinaires, techniciens, conseillers ou autres).
- Fournir des tenues et bottes adaptées aux visiteurs des bâtiments d'élevage.
- Fournir des équipements de nettoyage à l'eau chaude et froide.
- Utiliser des détergents connus pour leur efficacité contre le VRSB pour réduire la charge virale dans les bâtiments d'élevage.
- Assurer une gestion optimale de la consommation du colostrum par les veaux (quantité et délai entre la naissance et la première prise)
- Motiver financièrement les éleveurs pour l'acquisition du statut d'"élevage sain"
- Mettre en place des routines strictes de nettoyage et de désinfection des équipements, des vêtements et des bottes avant l'entrée dans le bâtiment.
- Établir des zones de confinement spécifiques pour les visiteurs avec changement obligatoire de vêtements et de chaussures avant l'accès aux animaux.
- Construire des zones de chargement appropriées pour éviter que les chauffeurs de camions n'entrent en contact direct avec les animaux lors des expéditions.

En Algérie, la vaccination contre le VRSB n'est pas à l'ordre du jour. La confirmation de la circulation du virus dans nos élevages, comme en attestent les résultats de notre étude, ne devrait pas, à moyen terme, motiver l'introduction des vaccins anti-VRSB. Il est par contre, plus urgent de renforcer les mesures de biosécurité, car la forte séroprévalence révélée par la présente étude reflète la vulnérabilité des barrières sanitaires existantes.

En prévision de l'arrivée de vaccins de nouvelles générations plus sûrs et plus efficaces, il est essentiel de caractériser les souches en circulation en Algérie. Ces souches pourraient constituer des candidats vaccins mieux adaptés à la vaccination du cheptel bovin dans notre pays. Dans cette perspective, nous projetons dans l'avenir de caractériser et de séquencer le génome entier du VRSB pour identifier les souches en circulation et suivre leur évolution dans le temps et l'espace.

Références

- Adair, B. M., Bradford, H. E., Mackie, D. P. et McNulty, M. S.** 1992. « Effect of macrophages and in vitro infection with parainfluenza type 3 and respiratory syncytial viruses on the mitogenic response of bovine lymphocytes. » *American journal of veterinary research* 53 (2): 225-29.
- Adair, B. M., et McNulty, M. S.** 1992. « Effect of “in vitro” exposure of bovine alveolar macrophages to different strains of bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary immunology and immunopathology* 30 (2-3): 193-206.
- Ahmadian, G., Chambers, P. et Easton, A. J.** 1999. « Detection and characterization of proteins encoded by the second ORF of the M2 gene of pneumoviruses ». *Journal of general virology* 80 (8): 2011-16.
- Alansari, H., et Potgieter, L. N. D.** 1994. « Molecular cloning and sequence analysis of the phosphoprotein, nucleocapsid protein, matrix protein and 22K (M2) protein of the ovine respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 75 (12): 3597-3601.
- Al-Darraji, A. M., Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., et Graham, D. L.** 1982. « Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica*: pathologic studies. » *American Journal of Veterinary Research* 43 (2): 224-29.
- Alwan, W. H., Record, F. M., et Openshaw, P. J.** 1993. « Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins. » *The Journal of Immunology* 150 (12): 5211-18.
- Ames, T. R.** 1993. « The epidemiology of BRSV infection ». *Vet. Med.* 88:881-84.
- Anderson, K., Andrew MQ King, Lerch, R. A., et Wertz, G. W.** 1992. « Polylactosaminoglycan modification of the respiratory syncytial virus small hydrophobic (SH) protein: a conserved feature among human and bovine respiratory syncytial viruses ». *Virology* 191 (1): 417-30.
- Antonis, A. F. G., Schrijver, R. S., Daus, F., Steverink, P. J. G. M., Stockhofe, N., Hensen, E. J., Langedijk, J. P. M., et Van Der Most, R. G.** 2003. « Vaccine-induced immunopathology during bovine respiratory syncytial virus infection: exploring the parameters of pathogenesis ». *Journal of virology* 77 (22): 12067-73.

- Antonis, A. F.G., Claassen, E. A. W., Hensen, E. J., De Groot, R.J., Groot-Mijnes, J. D. F., Schrijver, R.S., et Van Der Most, R. G.** 2006. « Kinetics of antiviral CD8 T cell responses during primary and post-vaccination secondary bovine respiratory syncytial virus infection ». *Vaccine* 24 (10): 1551-61.
- Antonis, A. F. G., Jong, M. C., Van der Poel, W. H. M., Van der Most, R. G. Zurwieden, N. S., Kimman, T., et Schrijver, R. S.** 2010. « Age-dependent differences in the pathogenesis of bovine respiratory syncytial virus infections related to the development of natural immunocompetence ». *Journal of General Virology* 91 (10): 2497-2506.
- Arslanagic, E., Matsumoto, M., Suzuki, K., Nerome, K., Tsutsumi, H., et Hung, T.** 1996. « Maturation of respiratory syncytial virus within HEp-2 cell cytoplasm. » *Acta Virologica* 40 (4): 209-14.
- Atreya, P. L., Peeples, M. E., et Collins, P. L.** 1998. « The NS1 protein of human respiratory syncytial virus is a potent inhibitor of minigenome transcription and RNA replication ». *Journal of virology* 72 (2): 1452-61.
- Aussavy, M.** 2012. « Philogénie du virus respiratoire syncytial bovin: étude comparative du génome de trois pathotypes ». PhD Thesis.
- Babiuk, L. A., Lawman, M. J. P., et Ohmann, H. B.** 1988. « Viral-bacterial synergistic interaction in respiratory disease ». *Advances in virus research* 35:219-49.
- Baker, J. C., et Frey, M. L.** 1985. « Bovine respiratory syncytial virus. » *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 1 (2): 259-75.
- Baker, J.C., Ames, T. R., et Werdin, R. E.** 1986. « Seroepizootiologic study of bovine respiratory syncytial virus in a beef herd. » *American journal of veterinary research* 47 (2): 246-53.
- Baker, J. C.** 1986. « Bovine respiratory syncytial virus: pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment, and prevention ». *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Baker, J. C., Werdin, R. E., Ames, T. R., Markham, R. J., et Larson, V. L.** 1986. « Study on the etiologic role of bovine respiratory syncytial virus in pneumonia of dairy calves. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 189 (1): 66-70.

- Baker, J.C.** 1991. « Human and bovine respiratory syncytial virus: immunopathologic mechanisms ». *Veterinary Quarterly* 13 (1): 47-59.
- Baker, J. C.** 1993. « The characteristics of respiratory syncytial viruses ». *Vet Med* 88:1190-1195.
- Baker, J. C., Ellis, J. A., et Clark, E. G.** 1997. « Bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary clinics of North America: food animal practice* 13 (3): 425-54.
- Barney, S. G.** 1995. « Pathogenesis of respiratory syncytial virus vaccine-augmented pathology ». *Am J Respir Crit Care Med* 152:563-S66.
- Belknap, E. B.** 1993. « Recognizing the clinical signs of BRSV infection ». *Veterinary medicine (USA)*.
- Belknap, E. B., Ciszewski, D. K., et Baker, J. C.** 1995. « Experimental respiratory syncytial virus infection in calves and lambs ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 7 (2): 285-98.
- Bermingham, A., et Collins, P. L.** 1999. « The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (20): 11259-64.
- Bidokhti, M. R. M., Trávén, M., Fall, N., Emanuelson, U., et Alenius, S.** 2009. « Reduced likelihood of bovine coronavirus and bovine respiratory syncytial virus infection on organic compared to conventional dairy farms ». *The Veterinary Journal* 182 (3): 436-40.
- Bidokhti, M. R. M., Trávén, M., Ohlson, A., Zarnegar, B., Baule, C., Belák, S., Alenius, S., et Liu, L.** 2012. « Phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial viruses from recent outbreaks in feedlot and dairy cattle herds ». *Archives of virology* 157 (4): 601-7.
- Bitko, V., Velazquez, A., Yang, L., Yang, Y. C., et Barik, S.** 1997. « Transcriptional induction of multiple cytokines by human respiratory syncytial virus requires activation of NF- κ B and is inhibited by sodium salicylate and aspirin ». *Virology* 232 (2): 369-78.
- Blodörn, K., Hägglund, S., Fix, J., Dubuquoy, C., Makabi-Panzu, B., Thom, M., Karlsson, P., Roque, J. L., Karlstam, E., et Pringle, J.** 2014. « Vaccine safety and efficacy evaluation of a recombinant bovine respiratory syncytial virus (BRSV) with deletion of the SH gene and subunit vaccines based on recombinant human RSV proteins: N-nanorings, P and M2-1, in calves with maternal antibodies ». *PLoS One* 9 (6): e100392.

- Bohlender, R. E., McCune, M. W., et Frey, M. L.** 1982. « Bovine respiratory syncytial virus infection [Pulmonary emphysema, calves, Nebraska]. » *Modern Veterinary Practice*.
- Bossert, B., Marozin, S., et Conzelmann, K. K.** 2003. « Nonstructural proteins NS1 and NS2 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3 ». *Journal of virology* 77 (16): 8661-68.
- Brodersen, B. W.** 2010. « Bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 26 (2): 323-33.
- Bryson, D. G.** 1993. « Necropsy findings associated with BRSV pneumonia. » *veterinary medicine*.
- Bryson, D. G., Cush, P. F., McNulty, M. S., Platten, M., et Allan, G. M.** 1988. « An immunoperoxidase method of detecting respiratory syncytial virus antigens in paraffin sections of pneumonic bovine lung. » *American journal of veterinary research* 49 (7): 1121-26.
- Bryson, D. G., McFerran, J. B., Ball, H. J., et Neill, S. D.** 1978a. « Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves–(1) Epidemiological, clinical and microbiological findings. » *The Veterinary Record* 103 (22): 485-89.
- Bryson, D. G.** 1978b. « Observations on outbreaks of respiratory disease in housed calves–(2) Pathological and microbiological findings. » *The Veterinary Record* 103 (23): 503-9.
- Bryson, D. G., McNulty, M. S., Logan, E. F., et Cush, P. F.** 1983. « Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves: clinical and pathologic findings. » *American journal of veterinary research* 44 (9): 1648-55.
- Bryson, D. G., McNulty, M. S., McCracken, R. M., et Cush, P. F.** 1983. « Ultrastructural features of experimental parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves ». *Journal of comparative pathology* 93 (3): 397-414.
- Bryson, D. G., Adair, B. M., McNulty, M. S., McAliskey, M., Bradford, H. E. L., Allan, G. M., Evans, R. T., et Forster, F.** 1999. « Studies on the efficacy of intranasal vaccination for the prevention of experimentally induced parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves ». *Veterinary record* 145 (2): 33-39.

- Buchholz, U. J., Finke, S., et Conzelmann, K. K.** 1999. « Generation of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) from cDNA: BRSV NS2 is not essential for virus replication in tissue culture, and the human RSV leader region acts as a functional BRSV genome promoter ». *Journal of virology* 73 (1): 251-59.
- Bukreyev, A., Yang, L., Fricke, J., Cheng, L., Ward, J. M., Murphy, B. M., et Collins, P. L.** 2008. « The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes ». *Journal of virology* 82 (24): 12191-204.
- Bunt A.A., Milne R.G., Sayaya T., Verbeek M., Vetten H.J., Walsh J.A.** Paramyxoviridae, in: Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. (Eds.), «Virus taxonomy », Eight report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier, Academic Press, London, 2005, pp. 655–671.
- Caldow, G. L., Edwards, S., Nixon, P., et Peters, A. R.** 1988. « Associations between viral infection and respiratory disease in young beef bulls. » *The Veterinary Record* 122 (22): 529-31.
- Caldow, G. L., Edwards, S., Peters, A. R., Nixon, Ibata, G., et Sayers, R.** 1993. « Associations between viral infections and respiratory disease in artificially reared calves. » *The Veterinary Record* 133 (4): 85-89.
- Capua, I., Cattoli, G., et Marangon, S.** 2004. « DIVA—a vaccination strategy enabling the detection of field exposure to avian influenza. » *Developments in biologicals* 119:229-33.
- Castleman, W. L., Chandler, S. K., et Slauson, D. O.** 1985. « Experimental bovine respiratory syncytial virus infection in conventional calves: ultrastructural respiratory lesions. » *American journal of veterinary research* 46 (3): 554-60.
- Ceribasi, A. O., Ozkaraca, M., Ceribasi, S., et Ozer, H.** 2014. « Histopathologic, immunoperoxidase and immunofluorescent examinations on natural cattle pneumonia originated from Parainfluenza type 3, Respiratory Syncytial virus, Adenovirus type 3 and Herpesvirus type 1 ». *Rev Med Vet* 165 (7-8): 201-12.

- Chanock, R., et Roizman, B.** 1957. « Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. » *American journal of hygiene* 66 (3): 281-90.
- Chanock, R. M., Vargosko A. J., et Parrott R. H.** 1961. « Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. » *Jama* 176:647-53.
- Chien, R. C., Sorensen, N. J., Payton, M. E., et Confer, A. W.** 2022. « Comparative Histopathology of Bovine Acute Interstitial Pneumonia and Bovine Respiratory Syncytial Virus-Associated Interstitial Pneumonia ». *Journal of Comparative Pathology* 192:23-32.
- Ciszewski, D. K., Baker, J. C., Slocombe, R. F., Reindel, J. F., Haines, D. M., et Clark, E. G.** 1991. « Experimental reproduction of respiratory tract disease with bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary microbiology* 28 (1): 39-60.
- Citterio, C. V., Luzzago, C., Sala, M., Sironi, G., Gatti, P., Gaffuri, A., et Lanfranchi, P.** 2003. « Serological study of a population of alpine chamois (*Rupicapra rupicapra*) affected by an outbreak of respiratory disease ». *Veterinary Record* 153 (19): 592-96.
- Collins, J. K., Teegarden, R. M., MacVean, D. W., Smith, G. H., et Frank, G. R.** 1988. « Prevalence and specificity of antibodies to bovine respiratory syncytial virus in sera from feedlot and range cattle. » *American journal of veterinary research* 49 (8): 1316-19.
- Collins, P. L., Chanock, R. M., et McIntosh, K.** 1996. « Respiratory syncytial virus. Fields virology ». *Fields BN, Knipe DM.*
- Collins P.L., Chanock R.M., Murphy B.R.** 2001. Respiratory syncytial virus, in: Kripe D.M., Howley P.M. (Eds.), *Fields virology*, 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 1443–1485.
- Cortese, V. S.** 2009. « Neonatal immunology ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 25 (1): 221-27.

- Cortjens, B., Jong, R., Bonsing, J. G., Van Woensel, J. B. M., Bem, R. A., et Antonis, A. F. G.** 2019. « Human respiratory syncytial virus infection in the pre-clinical calf model ». *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 65:213-18.
- Dunbar, M. R., Jessup, D. A., Evermann, J. F., et Foreyt, W. J.** 1985. « Seroprevalence of respiratory syncytial virus in free-ranging bighorn sheep. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187 (11): 1173-74.
- Durbin, R. K., Kottenko, S. V., et Durbin, J. E.** 2013. « Interferon induction and function at the mucosal surface ». *Immunological reviews* 255 (1): 25-39.
- Ellis, J. A., Belden, E. L., Haven, T. R., et Cavender, J.** 1992. « Bovine respiratory syncytial virus-specific immune responses in cattle following immunization with modified-live and inactivated vaccines. Analysis of proliferation and secretion of lymphokines by leukocytes in vitro ». *Veterinary immunology and immunopathology* 34 (1-2): 21-34.
- Ellis, J. A., Hassard, L. E., et Morley, P. S.** 1995. « Bovine respiratory syncytial virus-specific immune responses in calves after inoculation with commercially available vaccines. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206 (3): 354-61.
- Ellis, John A., Hassard, L. E., Cortese, V. S., et Morley, P. S.** 1996. « Effects of perinatal vaccination on humoral and cellular immune responses in cows and young calves. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208 (3): 393-400.
- Ellis, J. A., Philibert, H., West, K., Clark, E., Martin, K., et Haines, D.** 1996. « Fatal pneumonia in adult dairy cattle associated with active infection with bovine respiratory syncytial virus. » *The Canadian Veterinary Journal* 37 (2): 103.
- Ellis, J., Gow, S., West, K., Waldner, C., Rhodes, C., Mutwiri, G., et Rosenberg, H.** 2007. « Response of calves to challenge exposure with virulent bovine respiratory syncytial virus following intranasal administration of vaccines formulated for parenteral administration ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230 (2): 233-43.
- Ellis, J., West, K., Konoby, C., Leard, T., Gallo, G., Conlon, J., et Fitzgerald, N.** 2001. « Efficacy of an inactivated respiratory syncytial virus vaccine in calves ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218 (12): 1973-80.

- Elvander, M.** 1996. « Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary Record* 138 (5): 101-5.
- Engelken, T. J.** 2020. « How does housing influence bovine respiratory disease in confinement cow-calf operations? » *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 36 (2): 375-83.
- Evans, J. E., Cane, P. A., et Pringle, C. R.** 1996. « Expression and characterisation of the NS1 and NS2 proteins of respiratory syncytial virus ». *Virus research* 43 (2): 155-61.
- Feldman, S. A., Crim, R. L., Audet, S. A., et Beeler, J. A.** 2001. « Human respiratory syncytial virus surface glycoproteins F, G and SH form an oligomeric complex ». *Archives of virology* 146 (12): 2369-83.
- Ferella, A., Aguirreburualde, M. S. P., Margineda, C., Aznar, N., Sammarruco, A., Dus Santos, M. J., et Mozgovej, M.** 2018. « Bovine respiratory syncytial virus seroprevalence and risk factors in feedlot cattle from Córdoba and Santa Fe, Argentina ». *Revista Argentina de Microbiología* 50 (3): 275-79.
- Ferella, A., Aguirreburualde, M. S. P., Sammarruco, A., Parreno, V., Dus Santos, M. J., et Mozgovej, M.** 2020. « Dynamics of neutralizing antibodies against Bovine respiratory syncytial virus in a dairy herd from Santa Fe Province, Argentina ». *Revista argentina de microbiología* 52 (4): 293-97.
- Flores, E. F., Weiblen, R., Medeiros, M., Botton, S. A., Irigoyen, L. F., Driemeier, D., Schuch, L. F., et Moraes, M.** 2000. « A retrospective search for bovine respiratory syncytial virus (BRSV) antigens in histological specimens by immunofluorescence and immunohistochemistry ». *Pesquisa Veterinária Brasileira* 20:139-43.
- Fogg, M. H., Parsons, K. R., Thomas, L. H., et Taylor, G.** 2001. « Identification of CD4+ T cell epitopes on the fusion (F) and attachment (G) proteins of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) ». *Vaccine* 19 (23-24): 3226-40.
- Frey, M. L.** 1982. « The clinical significance of bovine respiratory syncytial virus ». In *Proceedings of the Fall Conference for Veterinarians, University of Minnesota*, 31-41.
- Frey, M. L.** 1983. « Bovine respiratory syncytial virus and acute respiratory distress syndrome in cattle ». *The Bovine Practitioner*, 73-78.

- Furze, J. M., Roberts, S. R., Wertz, G. W., et Taylor, G.** 1997. « Antigenically distinct G glycoproteins of BRSV strains share a high degree of genetic homogeneity ». *Virology* 231 (1): 48-58.
- Furze, J., Wertz, G., Lerch, R., et Taylor, G.** 1994. « Antigenic heterogeneity of the attachment protein of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 75 (2): 363-70.
- Gaddum, R. M., Cook, R. S., Furze, J. M., Ellis, S. A., et Taylor, G.** 2003. « Recognition of bovine respiratory syncytial virus proteins by bovine CD8+ T lymphocytes ». *Immunology* 108 (2): 220-29.
- Gershwin, L. J., Anderson, M. L., Wang, C., Berghaus, L. J., Kenny, T. P., et Gunther, R. A.** 2011. « Assessment of IgE response and cytokine gene expression in pulmonary efferent lymph collected after ovalbumin inhalation during experimental infection of calves with bovine respiratory syncytial virus ». *American journal of veterinary research* 72 (1): 134-45.
- Gershwin, L. J.** 2012. « Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle ». *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 35 (3): 253-57.
- Ghildyal, R., Ho, A., et Jans, D. A.** 2006. « Central role of the respiratory syncytial virus matrix protein in infection ». *FEMS microbiology reviews* 30 (5): 692-705.
- Goswami, P., Banga, H. S., Mahajan, V., Singh, N. D., Deshmukh, S., et Brar, R. S.** 2017. « Detection of multiple antibodies and risk factor association of common respiratory viruses in the state of Punjab, India ». *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci* 6 (3): 567-77.
- Graham, D. A., Mawhinney, K. A., German, A., Foster, J. C., Adair, B. M., et Merza, M.** 1999. « Isotype- and Subclass-Specific Responses to Infection and Reinfection with Parainfluenza-3 Virus: Comparison of the Diagnostic Potential of ELISAs Detecting Seroconversion and Specific IgM and IgA ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 11 (2): 127-33. <https://doi.org/10.1177/104063879901100204>.
- Grosfeld, H., Hill, M. G., et Collins, P. L.** 1995. « RNA replication by respiratory syncytial virus (RSV) is directed by the N, P, and L proteins; transcription also occurs under these conditions but requires RSV superinfection for efficient synthesis of full-length mRNA ». *Journal of virology* 69 (9): 5677-86.

- Guzman, E., et Taylor, G.** 2015. « Immunology of bovine respiratory syncytial virus in calves ». *Molecular immunology* 66 (1): 48-56.
- Haeberle, H. A., Casola, A., Gatalica, Z., Petronella, S., Dieterich, H. J., Ernst, P. B., Brasier, A. R., et Garofalo, R. P.** 2004. « I κ B kinase is a critical regulator of chemokine expression and lung inflammation in respiratory syncytial virus infection ». *Journal of virology* 78 (5): 2232-41.
- Haeberle, H. A., Takizawa, R., Casola, A., Brasier, A. R., Dieterich, H. J., Rooijen N. V., Gatalica, Z., et Garofalo, R. P.** 2002. « Respiratory syncytial virus-induced activation of nuclear factor- κ B in the lung involves alveolar macrophages and toll-like receptor 4-dependent pathways ». *The Journal of infectious diseases* 186 (9): 1199-1206.
- Hägglund, S., Hu, K. F., Larsen, L. E., Hakhverdyan, M., Valarcher, J. F., Taylor, G., Morein, B., Belák, S., et Alenius, S.** 2004. « Bovine respiratory syncytial virus ISCOMs—protection in the presence of maternal antibodies ». *Vaccine* 23 (5): 646-55.
- Hägglund, S., Näslund, K., Svensson, A., Lefverman, C., Enül, H., Pascal, L., Siltenius, J., Holzhauser, M., Delabougliuse, A., et Österberg, J.** 2022. « Longitudinal study of the immune response and memory following natural bovine respiratory syncytial virus infections in cattle of different age ». *Plos one* 17 (9): e0274332.
- Hägglund, S., Svensson, C., Emanuelson, U., Valarcher, J. F., et Alenius, S.** 2006. « Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds ». *The Veterinary Journal* 172 (2): 320-28.
- Haines, D. M., Clark, E. G., et Chelack, B. G.** 1989. « The detection of bovine respiratory syncytial virus in formalin fixed bovine lung with commercially available monoclonal antibodies and avidin biotin complex immunohistochemistry. » *Canadian Journal of Veterinary Research* 53 (3): 366.
- Hall, B., Douglas Jr, R. G., et Geiman, J. M.** 1980. « Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus ». *Journal of Infectious Diseases* 141 (1): 98-102.

- Hardy, R.W., et Wertz, W. G.** 1998. « The product of the respiratory syncytial virus M2 gene ORF1 enhances readthrough of intergenic junctions during viral transcription ». *Journal of virology* 72 (1): 520-26.
- Harrison, A., Bonville, M. C. A., Rosenberg, H. F., et Domachowske, J. B.** 1999. « Respiratory syncytial virus–induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation ». *American journal of respiratory and critical care medicine* 159 (6): 1918-24.
- Harrison, L. R., et Pursell, A. R.** 1985. « An epizootic of respiratory syncytial virus infection in a dairy herd. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187 (7): 716-20.
- Heminway, B. R., Yu, Y., Tanaka, Y., Perrine, K. G., Gustafson, E., Bernstein, J. M., et Galinski, M. S.** 1994. « Analysis of respiratory syncytial virus F, G, and SH proteins in cell fusion ». *Virology* 200 (2): 801-5.
- Hendricks, D. A., McIntosh, K., et Patterson, J. L.** 1988. « Further characterization of the soluble form of the G glycoprotein of respiratory syncytial virus ». *Journal of virology* 62 (7): 2228-33.
- Hoffman, S. J., Laham, F. R., et Polack, F. P.** 2004. « Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response ». *Microbes and infection* 6 (8): 767-72.
- Hoppe, I. B. A. L., De Medeiros, A. S. R., Arns, C. W., et Samara, S. I.** 2018. « Bovine Respiratory Syncytial Virus Seroprevalence and Risk Factors in Non-Vaccinated Dairy Cattle Herds in Brazil ». *BMC Veterinary Research* 14 (1): 208. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1535-8>.
- Huang, Y. T., et Wertz, G. W.** 1982. « The genome of respiratory syncytial virus is a negative-stranded RNA that codes for at least seven mRNA species ». *Journal of Virology* 43 (1): 150-57.
- Hussain, K. J., Al-Farwachi, M. I., et Hassan, S. D.** 2019. « Seroprevalence and risk factors of bovine respiratory syncytial virus in cattle in the Nineveh Governorate, Iraq ». *Veterinary World* 12 (11): 1862.

- Inaba, Y., Tanaka, Y., Omori, T., et Matumoto, M.** 1973. « Physicochemical properties of bovine respiratory syncytial virus ». *Japanese Journal of Microbiology* 17 (3): 211-16.
- Inaba, Y., Tanaka, Y., Sato, K., Ito, H., Omori, T., et Matumoto, M.** 1970. « Nomi virus, a virus isolated from an apparently new epizootic respiratory disease of cattle ». *Japanese journal of microbiology* 14 (3): 246-48.
- Inaba, Y., Tanaka, Y., Sato, K., Omori, T., et Matumoto, M.** 1972. « Bovine respiratory syncytial virus studies on an outbreak in Japan, 1968-1969 ». *Japanese journal of microbiology* 16 (5): 373-83.
- Jessie, B., et Dobrovolny, H. M.** 2021. « The role of syncytia during viral infections ». *Journal of Theoretical Biology* 525:110749.
- Kalina, W. V., et Gershwin, L. J.** 2004. « Progress in defining the role of RSV in allergy and asthma: from clinical observations to animal models ». *Clinical and Developmental Immunology* 11 (2): 113-19.
- Kamdi, B., Singh, R., Singh, V., Singh, S., Kumar, P., Singh, K. P., George, N., et Dhama, K.** 2020. « Immunofluorescence and molecular diagnosis of bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza virus in the naturally infected young cattle and buffaloes from India ». *Microbial pathogenesis* 145:104165.
- Karger, A., Schmidt, U., et Buchholz, U. J.** 2001. « Recombinant bovine respiratory syncytial virus with deletions of the G or SH genes: G and F proteins bind heparin ». *Journal of general Virology* 82 (3): 631-40.
- Kasel, J. A., Walsh, E. E., Frank, A. L., Baxter, B. D., Taber, L. H., et Glezen, W. P.** 1987. « Relation of serum antibody to glycoproteins of respiratory syncytial virus with immunity to infection in children ». *Viral immunology* 1 (3): 199-205.
- Katoch, S., Dohru, S., Sharma, M., Vashist, V., Chahota, R., Dhar, P., Thakur, A., et Verma, S.** 2017. « Seroprevalence of viral and bacterial diseases among the bovines in Himachal Pradesh, India ». *Veterinary World* 10 (12): 1421.
- Kavanagh, O. V., Adair, B. M., Welsh, M., et Earley, B.** 2013. « Immunogenetic responses in calves to intranasal delivery of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) epitopes

- encapsulated in poly (DL-lactide-co-glycolide) microparticles ». *Research in veterinary science* 95 (2): 786-93.
- Kim, H. W., CANCHOLA, J. G., Brandt, C. D., Pyles, G., Chanock, R. M., Jensen, K., et Parrott, R. H.** 1969. « Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine ». *American journal of epidemiology* 89 (4): 422-34.
- Kimman, T. G., Daha, M. R., Brinkhof, J. M. A., et Westenbrink, F.** 1989. « Activation of complement by bovine respiratory syncytial virus-infected cells ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 21 (3-4): 311-25.
- Kimman, T. G., Straver, P. J., et Zimmer, G. M.** 1989. « Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: morphologic and serologic findings. » *American journal of veterinary research* 50 (5): 684-93.
- Kimman, T. G., et Westenbrink, F.** 1990. « Immunity to human and bovine respiratory syncytial virus ». *Archives of virology* 112 (1): 1-25.
- Kimman, T. G., Westenbrink, F., Schreuder, B. E., et Straver, P. J.** 1987. « Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies ». *Journal of clinical microbiology* 25 (6): 1097-1106.
- Kimman, T. G., Westenbrink, F., et Straver, P. J.** 1989. « Priming for local and systemic antibody memory responses to bovine respiratory syncytial virus: effect of amount of virus, virus replication, route of administration and maternal antibodies ». *Veterinary immunology and immunopathology* 22 (2): 145-60.
- Kimman, T. G., Zimmer, G. M., Straver, P. J., et De Leeuw, P. W.** 1986. « Diagnosis of bovine respiratory syncytial virus infections improved by virus detection in lung lavage samples. » *American journal of veterinary research* 47 (1): 143-47.
- Kimman, T. G., Zimmer, G. M., Westenbrink, F., Mars, J., et Van Leeuwen, E.** 1988. « Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves: influence of maternal antibodies on the outcome of disease. » *The Veterinary Record* 123 (4): 104-9.

- Klem, T. B., Gulliksen, S. M., Lie, K. I., Løken, T., Østerås, O., et Stokstad, M.** 2013. « Bovine respiratory syncytial virus: infection dynamics within and between herds ». *Veterinary Record* 173 (19): 476-476.
- Kuo, L., Fearn, R., et Collins, P. L.** 1997. « Analysis of the gene start and gene end signals of human respiratory syncytial virus: quasi-templated initiation at position 1 of the encoded mRNA ». *Journal of virology* 71 (7): 4944-53.
- Kuo, L., Grosfeld, H., Cristina, J., Hill, M. G., et Collins, P. L.** 1996. « Effects of mutations in the gene-start and gene-end sequence motifs on transcription of monocistronic and dicistronic minigenomes of respiratory syncytial virus ». *Journal of virology* 70 (10): 6892-6901.
- Lamprecht, C. L., Krause, H. E., et Mufson, M. A.** 1976. « Role of Maternal Antibody in Pneumonia and Bronchiolitis Due to Respiratory Syncytial Vims ». *Journal of Infectious Diseases* 134 (3): 211-17.
- Langedijk, J. P., Meloen, R. H., Taylor, G., Furze, J. M., et Van Oirschot, J. T.** 1997. « Antigenic structure of the central conserved region of protein G of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of virology* 71 (5): 4055-61.
- Langedijk, J. P. M., Schaaper, W. M. M., Meloen, R. H., et Van Oirschot, J. T.** 1996. « Proposed three-dimensional model for the attachment protein G of respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 77 (6): 1249-57.
- Larsen, L. E., Uttenthal, A., Arctander, P., Tjørnehøj, K., Viuff, B., Røntved, C., Rønsholt, L., Alexandersen, S., et Møller, M. B.** 1998. « Serological and genetic characterisation of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) indicates that Danish isolates belong to the intermediate subgroup: no evidence of a selective effect on the variability of G protein nucleotide sequence by prior cell culture adaption and passages in cell culture or calves ». *Veterinary microbiology* 62 (4): 265-79.
- Larsen, L. E., Tjørnehøj, K., Viuff, B., Jensen, N. E., et Uttenthal, A.** 1999. « Diagnosis of enzootic pneumonia in Danish cattle: reverse transcription-polymerase chain reaction assay for detection of bovine respiratory syncytial virus in naturally and experimentally infected cattle ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 11 (5): 416-22.

- Larsen, L. E.** 2000. « Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review ». *Acta Veterinaria Scandinavica* 41 (1): 1-24.
- Larsen, L. E., Tegtmeier, C., et Pedersen, E.** 2001. « Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) pneumonia in beef calf herds despite vaccination ». *Acta Veterinaria Scandinavica* 42 (1): 1-9.
- Lehmkuhl, H. D., Smith, M. H., et Cutlip, R. C.** 1980. « Morphogenesis and structure of caprine respiratory syncytial virus ». *Archives of virology* 65 (3): 269-76.
- Lerch, R. A., Anderson, K., et Wertz, G. W.** 1990. « Nucleotide sequence analysis and expression from recombinant vectors demonstrate that the attachment protein G of bovine respiratory syncytial virus is distinct from that of human respiratory syncytial virus ». *Journal of virology* 64 (11): 5559-69.
- Lerch, R. A., Anderson, K., Amann, V. L., et Wertz, G. W.** 1991. « Nucleotide sequence analysis of the bovine respiratory syncytial virus fusion protein mRNA and expression from a recombinant vaccinia virus ». *Virology* 181 (1): 118-31.
- Levine, S., Klaiber-Franco, R., et Paradiso, P. R.** 1987. « Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 68 (9): 2521-24.
- Lo, M. S., Brazas, R. M., et Holtzman, M. J.** 2005. « Respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 mediate inhibition of Stat2 expression and alpha/beta interferon responsiveness ». *Journal of virology* 79 (14): 9315-19.
- Maclachlan, N. J., et Dubovi, E. J.** 2010. *Fenner's veterinary virology*. Academic press.
- Makoschey, B., et Berge, A. C.** 2021. « Review on bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza—usual suspects in bovine respiratory disease—a narrative review ». *BMC Veterinary Research* 17 (1): 1-18.
- Mallipeddi, S. K., Lupiani, B., et Samal, S. K.** 1996. « Mapping the domains on the phosphoprotein of bovine respiratory syncytial virus required for N–P interaction using a two-hybrid system ». *Journal of General Virology* 77 (5): 1019-23.

- Mallipeddi, S. K., et Samal, S. K.** 1992. « Sequence comparison between the phosphoprotein mRNAs of human and bovine respiratory syncytial viruses identifies a divergent domain in the predicted protein ». *Journal of general virology* 73 (9): 2441-44.
- Mallipeddi, S. K., et Samal, S. K.** 1993. « Sequence variability of the glycoprotein gene of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 74 (9): 2001-4.
- Mars, M. H., Brusckhe, C. J. M., et Van Oirschot, J. T.** 1999. « Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions ». *Veterinary microbiology* 66 (3): 197-207.
- Martin, H. T.** 1983. « Indirect haemagglutination test for the detection and assay of antibody to bovine respiratory syncytial virus. » *The Veterinary Record* 113 (13): 290-93.
- Mawhinney, I. C., et Burrows, M. R.** 2005. « Protection against bovine respiratory syncytial virus challenge following a single dose of vaccine in young calves with maternal antibody ». *Veterinary Record* 156 (5): 139-43.
- Merz, D. V., Scheid, A., et Choppin, P. W.** 1980. « Importance of antibodies to the fusion glycoprotein of paramyxoviruses in the prevention of spread of infection. » *The Journal of experimental medicine* 151 (2): 275-88.
- Meurman, O., Ruuskanen, O., Sarkkinen, H., Hänninen, P., et Halonen, P.** 1984. « Immunoglobulin class-specific antibody response in respiratory syncytial virus infection measured by enzyme immunoassay ». *Journal of medical virology* 14 (1): 67-72.
- Meyer, G., Deplanche, M., et Schelcher, F.** 2008. « Human and bovine respiratory syncytial virus vaccine research and development ». *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 31 (2-3): 191-225.
- Miller, A. L., Bowlin, T. L., et Lukacs, N. W.** 2004. « Respiratory syncytial virus-induced chemokine production: linking viral replication to chemokine production in vitro and in vivo ». *The Journal of infectious diseases* 189 (8): 1419-30.
- Mohanty, S. B., Rockemann, D. D., Davidson, J. P., Sharabrin, O. I., et Forst, S. M.** 1981. « Effect of vaccinal serum antibodies on bovine respiratory syncytial viral infection in calves ». *American Journal of Veterinary Research (USA)*.

- Mohanty, S. B., Lillie, M. G., et Ingling, A. L.** 1976. « Effect of Serum and Nasal Neutralizing Antibodies on Bovine Respiratory Syncytial Virus Infection in Calve ». *Journal of Infectious Diseases* 134 (4): 409-13.
- Morris, J. A., Blount Jr, R. E., et Savage, R. E.** 1956. « Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with goryza ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 92 (3): 544-49.
- Murphy, B. R., Prince, G. A., Walsh, E. E., Kim, H. W., Parrott, R. H., Hemming, V. G., Rodriguez, W. J., et Chanock, R. M.** 1986. « Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine ». *Journal of clinical microbiology* 24 (2): 197-202.
- Nettleton, P. F., Gilray, J. A., Caldow, G., Gidlow, J. R., Durkovic, B., et Vilcek, S.** 2003. « Recent isolates of bovine respiratory syncytial virus from Britain are more closely related to isolates from USA than to earlier British and current mainland European isolates ». *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 50 (4): 196-99.
- Noah, T. L., et Becker, S.** 2000. « Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus ». *Clinical Immunology* 97 (1): 43-49.
- Obando, R. C., Hidalgo, M., Merza, M., Montoya, A., Klingeborn, B., et Moreno-Lopez, J.** 1999. « Seroprevalence to bovine virus diarrhoea virus and other viruses of the bovine respiratory complex in Venezuela (Apure State) ». *Preventive veterinary medicine* 41 (4): 271-78.
- Oberst, R. D., Hays, M. P., Hennessy, K. J., Stine, L. C., Evermann, J. F., et Kelling, C. L.** 1993. « Identifying bovine respiratory syncytial virus by reverse transcription-polymerase chain reaction and oligonucleotide hybridizations ». *Journal of clinical microbiology* 31 (5): 1237-40.
- Ogilvie, M. M., Vathenen, A. S., Radford, M., Codd, J., et Key, S.** 1981. « Maternal Antibody and Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy ». *Journal of Medical Virology* 7 (4): 263-71.
<https://doi.org/10.1002/jmv.1890070403>.

- Ohlson, A., Alenius, S., Tråvén, M., et Emanuelson, U.** 2013. « A longitudinal study of the dynamics of bovine corona virus and respiratory syncytial virus infections in dairy herds ». *The Veterinary Journal* 197 (2): 395-400.
- Ohlson, A., Heuer, C., Lockhart, C., Tråvén, M., Emanuelson, U., et Alenius, S.** 2010. « Risk factors for seropositivity to bovine coronavirus and bovine respiratory syncytial virus in dairy herds ». *Veterinary Record* 167 (6): 201-7.
- Olchowy, T. W., Ames, T. R., et Molitor, T. W.** 1994. « Interaction of bovine respiratory syncytial virus with bovine alveolar macrophages in vivo: effects of virus infection upon selected cell functions. » *Canadian Journal of Veterinary Research* 58 (1): 42.
- Openshaw, P. J. M.** 1995. « Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus ». *Am J Respir Crit Care Med* 152:s59-62.
- Paccaud, M. F., et Jacquier, C. L.** 1970. « A respiratory syncytial virus of bovine origin ». *Archiv für die gesamte Virusforschung* 30 (4): 327-42.
- Pardon, B., Alliët, J., Boone, R., Roelandt, S., Valgaeren, B., et Deprez, P.** 2015. « Prediction of respiratory disease and diarrhea in veal calves based on immunoglobulin levels and the serostatus for respiratory pathogens measured at arrival ». *Preventive Veterinary Medicine* 120 (2): 169-76.
- Parrot, R. H., Kim, H. W., Arrobio, J. O., Hodes, D. S., Murphy, B. R., Brandt, C. D., Camargo, E. N. A., et Chanock, R. M.** 1973. « Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC: II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex ». *American Journal of Epidemiology* 98 (4): 289-300.
- Pastey, M. K., et Samal, S. K.** 1993. « Structure and sequence comparison of bovine respiratory syncytial virus fusion protein ». *Virus research* 29 (2): 195-202.
- Pastey, M. K., et Samal, S. K.** 1995. « Nucleotide sequence analysis of the non-structural NS1 (1C) and NS2 (1B) protein genes of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 76 (1): 193-97.
- Paton, D. J., Christiansen, K., Alenius, S., Cranwell, M. P., Pritchard, G. C., et Drew, T. W.** 1998. « Prevalence of Antibodies to Bovine Virus Diarrhoea Virus and Other Viruses in Bulk

- Tank Milk in England and Wales ». *Veterinary Record* 142 (15): 385-91.
<https://doi.org/10.1136/vr.142.15.385>.
- Perrin, B., Dannacher, G., et Solsona, M.** 1979. « Mise en evidence des anticorps contre le virus respiratoire syncytial chez les bovins francais ». <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL8050008018>.
- Pirie, H. M., Petrie, L., Pringle, C. R., Allen, E. M., et Kennedy, G. J.** 1981. « Acute fatal pneumonia in calves due to respiratory syncytial virus. » *The Veterinary Record* 108 (19): 411-16.
- Poch, O., Blumberg, B. M., Bougueleret, L., et Tordo, N.** 1990. « Sequence comparison of five polymerases (L proteins) of unsegmented negative-strand RNA viruses: theoretical assignment of functional domains ». *Journal of General Virology* 71 (5): 1153-62.
- Potgieter, L. N., et Aldridge, P. L.** 1977. « Use of the indirect fluorescent antibody test in the detection of bovine respiratory syncytial virus antibodies in bovine serum. » *American journal of veterinary research* 38 (9): 1341-43.
- Potgieter, L. N. D., Helman, R. G., Greene, W., Breider, M. A., Thurber, E. T., et Pectz, R. H.** 1988. « Experimental bovine respiratory tract disease with *Haemophilus somnus* ». *Veterinary Pathology* 25 (2): 124-30.
- Power, U. F., Nguyen, T. N., Rietveld, E., Corvaia, L., Beck, A., et Bouveret-le-Cam, N.** 2001. « Safety and immunogenicity of a novel recombinant subunit respiratory syncytial virus vaccine (BBG2Na) in healthy young adults ». *The Journal of infectious diseases* 184 (11): 1456-60.
- Prince, G. A., Hemming, V. G., Horswood, R. L., Baron, P. A., et Chanock, R. M.** 1987. « Effectiveness of topically administered neutralizing antibodies in experimental immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in cotton rats ». *Journal of virology* 61 (6): 1851-54.
- Prince, G. A., Horswood, R. L., et Chanock, R. M.** 1985. « Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in infant cotton rats ». *Journal of virology* 55 (3): 517-20.

- Prozzi, D., Walravens, K., Langedijk, J. P. M., Daus, F., Kramps, J. A., et Letesson, J. J.** 1997. « Antigenic and molecular analyses of the variability of bovine respiratory syncytial virus G glycoprotein ». *Journal of General Virology* 78 (2): 359-66.
- Reisinger, R. C., Heddleston K. L., et Manthei C. A.** 1959. « A myxovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 135 (3): 147-52.
- Richardson, C., Hull, D., Greer, P., Hasel, K., Berkovich, A., Englund, G., Bellini, W., Rima, B., et Lazzarini, R.** 1986. « The nucleotide sequence of the mRNA encoding the fusion protein of measles virus (Edmonston strain): a comparison of fusion proteins from several different paramyxoviruses ». *Virology* 155 (2): 508-23.
- Rima, B., Collins, P., Easton, A., Fouchier, R., Kurath, G., Lamb, R. A., Lee, B., Maisner, A., Rota, P., et Wang, L.** 2017. « ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae ». *Journal of General Virology* 98 (12): 2912-13.
- Rivera, H., Madewell, B. R., et Ameghino, E.** 1987. « Serologic survey of viral antibodies in the Peruvian alpaca (*Lama pacos*). » *American Journal of Veterinary Research* 48 (2): 189-91.
- Røntved, C. M., Tjørnehøj, K., Viuff, B., Larsen, L. E., Godson, D. L., Rønsholt, L., et Alexandersen, S.** 2000. « Increased pulmonary secretion of tumor necrosis factor- α in calves experimentally infected with bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary immunology and immunopathology* 76 (3-4): 199-214.
- Rossi, C. A. S., Compiani, R., Baldi, G., et Bonfanti, M.** 2013. « Determination and assessment of BRD risk factors in newly received beef cattle. » *Large Animal Review* 19 (2): 65-72.
- Samal, S. K., et Zamora, M.** 1991. « Nucleotide sequence analysis of a matrix and small hydrophobic protein dicistronic mRNA of bovine respiratory syncytial virus demonstrates extensive sequence divergence of the small hydrophobic protein from that of human respiratory syncytial virus ». *Journal of General Virology* 72 (7): 1715-20.
- Samal, S. K., Zamora, M., McPhillips, T. H., et Mohanty, S. H.** 1991. « Molecular cloning and sequence analysis of bovine respiratory syncytial virus mRNA encoding the major nucleocapsid protein ». *Virology* 180 (1): 453-56.

- Sarmiento-Silva, R. E., Nakamura-Lopez, Y., et Vaughan, G.** 2012. « Epidemiology, molecular epidemiology and evolution of bovine respiratory syncytial virus ». *Viruses* 4 (12): 3452-67.
- Sausker, E. A., et Dyer, N. W.** 2002. « Seroprevalence of OHV-2, BVDV, BHV-1, and BRSV in ranch-raised bison (*Bison bison*) ». *Journal of veterinary diagnostic investigation* 14 (1): 68-70.
- Schelcher, F., Salat, O., Bezille, P., et Espinasse, J.** 1990. « Approche seroépidémiologique des troubles respiratoires épizootiques des veaux d'Aveyron: rôle du virus respiratoire syncytial ». *Rev. Med. Vet* 141:117-23.
- Schlender, J., Bossert, B., Buchholz, U., et Conzelmann, K. K.** 2000. « Bovine respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced antiviral response ». *Journal of virology* 74 (18): 8234-42.
- Schlender, J., Zimmer, G., Herrler, G., et Conzelmann, K. K.** 2003. « Respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein subunit F2, not attachment protein G, determines the specificity of RSV infection ». *Journal of virology* 77 (8): 4609-16.
- Schmidt, U., Beyer, J., Polster, U., Gershwin, L. J., et Buchholz, U. J.** 2002. « Mucosal immunization with live recombinant bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and recombinant BRSV lacking the envelope glycoprotein G protects against challenge with wild-type BRSV ». *Journal of Virology* 76 (23): 12355-59.
- Schreiber, P., Matheise, J. P., Dessy, F., Heimann, M., Letesson, J. J., Coppe, P., et Collard, A.** 2000. « High mortality rate associated with bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in Belgian white blue calves previously vaccinated with an inactivated BRSV vaccine ». *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 47 (7): 535-50.
- Schrijver, R. S., Daus, F., Kramps, J. A., Langedijk, J. P. M., Buijs, R., Middel, W. G. J., Taylor, G., Furze, J., Huyben, M. W. C., et Van Oirschot, J. T.** 1996. « Subgrouping of bovine respiratory syncytial virus strains detected in lung tissue ». *Veterinary microbiology* 53 (3-4): 253-60.

- Shadomy, S. V., Baker, J. C., Mufson, M. A., et Velicer, L. L.** 1997. « Phosphoprotein profile analysis of ruminant respiratory syncytial virus isolates. » *American journal of veterinary research* 58 (5): 478-81.
- Sharma, A. K., et Woldehiwet, Z.** 1996. « Cell-mediated immune responses of lambs to experimental infection with bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary immunology and immunopathology* 50 (1-2): 79-91.
- Sharma, R., Woldehiwet, Z., Spiller, D. G., et Warenus, H. M.** 1990. « Lymphocyte subpopulations in peripheral blood of lambs experimentally infected with bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 24 (4): 383-91.
- Smith, M. H., Frey, M. L., et Dierks, R. E.** 1974. « Isolation and characterization of a bovine respiratory syncytial virus ». *Veterinary Record* 94 (25): 599-599.
- Smith, M. H., Frey, M. L., et Dierks, R. E.** 1975. « Isolation, characterization, and pathogenicity studies of a bovine respiratory syncytial virus ». *Archives of virology* 47 (3): 237-47.
- Smith, M. H., Lehmkuhl, H. D., et Phillips, S. M.** 1979. « Isolation and characterization of a respiratory syncytial virus from goats. » In *Proceedings of... annual meeting American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians. American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians.*
- Solis-Calderón, J. J., Segura-Correa, J. C., Aguilar-Romero, F., et Segura-Correa, V. M.** 2007. « Detection of antibodies and risk factors for infection with bovine respiratory syncytial virus and parainfluenza virus-3 in beef cattle of Yucatan, Mexico ». *Preventive Veterinary Medicine* 82 (1-2): 102-10.
- Spilki, F. R., Almeida, R. S., Domingues, H. G., Freitas D'Arce, R. C., Ferreira, H. L., Campalans, J., Botelho Costa, S. C., et Arns, C. W.** 2006. « Phylogenetic relationships of Brazilian bovine respiratory syncytial virus isolates and molecular homology modeling of attachment glycoprotein ». *Virus research* 116 (1-2): 30-37.
- Srikiatkachorn, A., Chang, W., et Braciale, T. J.** 1999. « Induction of Th-1 and Th-2 responses by respiratory syncytial virus attachment glycoprotein is epitope and major histocompatibility complex independent ». *Journal of virology* 73 (8): 6590-97.

- Stine, L. C., Hoppe, D. K., et Kelling, C. L.** 1997. « Sequence conservation in the attachment glycoprotein and antigenic diversity among bovine respiratory syncytial virus isolates ». *Veterinary microbiology* 54 (3-4): 201-21.
- Stott, E. J., et Taylor, G.** 1985. « Respiratory syncytial virus ». *Archives of virology* 84 (1): 1-52.
- Stott, E. J., Thomas, L. H., Collins, A. P., Crouch, S., Jebbett, J., Smith, G. S., Luther, P. D., et Caswell, R.** 1980. « A survey of virus infections of the respiratory tract of cattle and their association with disease ». *Epidemiology & Infection* 85 (2): 257-70.
- Stott, E. J., L. H. Thomas, G. Taylor, A. P. Collins, J. Jebbett, et S. Crouch.** 1984. « A comparison of three vaccines against respiratory syncytial virus in calves ». *Epidemiology & Infection* 93 (2): 251-61.
- Talens, L. T., Beckenhauer, W. H., Thurber, E. T., Cooley, A. J., et Schultz, R. D.** 1989. « Efficacy of viral components of a nonabortigenic combination vaccine for prevention of respiratory and reproductive system diseases in cattle. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194 (9): 1273-80.
- Tang, R. S., Nguyen, N., Zhou, H., et Jin, H.** 2002. « Clustered charge-to-alanine mutagenesis of human respiratory syncytial virus L polymerase generates temperature-sensitive viruses ». *Virology* 302 (1): 207-16.
- Taylor, G., Stott, E. J., Bew, M., Fernie, B. F., Cote, P. J., Collins, A. P., Hughes, M., et Jebbett, J.** 1984. « Monoclonal antibodies protect against respiratory syncytial virus infection in mice. » *Immunology* 52 (1): 137.
- Taylor, G., Thomas, L. H., Wyld, S. G., Furze, J., Sopp, P., et Howard, C. J.** 1995. « Role of T-lymphocyte subsets in recovery from respiratory syncytial virus infection in calves ». *Journal of virology* 69 (11): 6658-64.
- Taylor, G., Rijsewijk, F. A. M., Thomas, L. H., Wyld, S. G., Gaddum, R. M., Cook, R. S., Morrison, W. I., Hensen, E., Van Oirschot, J. T., et Keil, G.** 1998. « Resistance to bovine respiratory syncytial virus (BRSV) induced in calves by a recombinant bovine herpesvirus-1 expressing the attachment glycoprotein of BRSV. » *Journal of General Virology* 79 (7): 1759-67.

- Taylor, G., Thomas, L. H., Furze, J. M., Cook, R. S., Wyld, S. G., Lerch, R., Hardy, R., et Wertz, G. W.** 1997. « Recombinant vaccinia viruses expressing the F, G or N, but not the M2, protein of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) induce resistance to BRSV challenge in the calf and protect against the development of pneumonic lesions ». *Journal of General Virology* 78 (12): 3195-3206.
- Taylor, G.** 2017. « Animal models of respiratory syncytial virus infection ». *Vaccine* 35 (3): 469-80.
- Taylor G.** 2018. Immunology of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) in calves. In: World Buiatrics Congress. Sapporo; p. 11.
- Teng, M. N., et Collins, P. L.** 1998. « Identification of the respiratory syncytial virus proteins required for formation and passage of helper-dependent infectious particles ». *Journal of virology* 72 (7): 5707-16.
- Teng, M. N., et Collins, P. L.** 1999. « Altered growth characteristics of recombinant respiratory syncytial viruses which do not produce NS2 protein ». *Journal of virology* 73 (1): 466-73.
- Thomas, L. H., Stott, E. J., Jones, P. W., Jebbett, N. J., et Collins, A. P.** 1980. « The possible role of respiratory syncytial virus and *Pasteurella* spp in calf respiratory disease. » *The Veterinary Record* 107 (13): 304-7.
- Thomas, L. H., et Stott, E. J.** 1981. « Diagnosis of respiratory syncytial virus infection in the bovine respiratory tract by immunofluorescence. » *The Veterinary Record* 108 (20): 432-35.
- Thomas, L. H., Slott, E. J., Collins, A. P., et Jebbett, J.** 1984. « Experimental pneumonia in gnotobiotic calves produced by respiratory syncytial virus. » *British journal of experimental pathology* 65 (1): 19.
- Thomas, L. H., Stott, E. J., Collins, A. P., Crouch, S., et Jebbett, J.** 1984. « Infection of gnotobiotic calves with a bovine and human isolate of respiratory syncytial virus. Modification of the response by dexamethasone. » *Archives of virology* 79 (1-2): 67-77.
- Thomas, L. H., Cook, R. S., Howard, C. J., Gaddum, R. M., et Taylor, G.** 1996. « Influence of selective T-lymphocyte depletion on the lung pathology of gnotobiotic calves and the distribution of different T-lymphocyte subsets following challenge with bovine respiratory syncytial virus ». *Research in veterinary science* 61 (1): 38-44.

- Thomas, L. H., Cook, R. S., Wyld, S. G., Furze, J. M., et Taylor, G.** 1998. « Passive protection of gnotobiotic calves using monoclonal antibodies directed at different epitopes on the fusion protein of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of Infectious Diseases* 177 (4): 874-80.
- Trigo, F. J., Breeze, R. G., Evermann, J. F., et Gallina, A. M.** 1984. « Pathogenesis of experimental bovine respiratory syncytial virus infection in sheep. » *American journal of veterinary research* 45 (8): 1663-70.
- Trigo, E., Liggitt, H. D., Evermann, J. F., Breeze, R. G., Huston, L. Y., et Silflow, R.** 1985. « Effect of in vitro inoculation of bovine respiratory syncytial virus on bovine pulmonary alveolar macrophage function. » *American Journal of Veterinary Research* 46 (5): 1098-1103.
- Trudel, M., Nadon, F., Simard, C., Belanger, F., Alain, R., Seguin, C., et Lussier, G.** 1989. « Comparison of caprine, human and bovine strains of respiratory syncytial virus ». *Archives of virology* 107 (1): 141-49.
- Uttenthal, A., Jensen, N. P. B., et Blom, J. Y.** 1996. « Viral aetiology of enzootic pneumonia in Danish dairy herds: diagnostic tools and epidemiology ». *Veterinary Record* 139 (5): 114-17.
- Uttenthal, A., Larsen, L. E., Philipsen, J. S., Tjørnehøj, K., Viuff, B., Nielsen, K. H., et Nielsen, T.K.** 2000. « Antibody dynamics in BRSV-infected Danish dairy herds as determined by isotype-specific immunoglobulins ». *Veterinary microbiology* 76 (4): 329-41.
- Valarcher, J. F., Schelcher, F., et Bourhy, H.** 2000. « Evolution of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of virology* 74 (22): 10714-28.
- Valarcher, J. F., Bourhy, H., Lavenu, A., Bourges-Abella, N., Roth, M., Andreoletti, O., Ave, P., et Schelcher, F.** 2001. « Persistent infection of B lymphocytes by bovine respiratory syncytial virus ». *Virology* 291 (1): 55-67.
- Valarcher, J. F., Furze, J., Wyld, S., Cook, R., Conzelmann, K. K. et Taylor, G.** 2003. « Role of alpha/beta interferons in the attenuation and immunogenicity of recombinant bovine respiratory syncytial viruses lacking NS proteins ». *Journal of virology* 77 (15): 8426-39.
- Valarcher, J. F., et Taylor, G.** 2007. « Bovine respiratory syncytial virus infection ». *Veterinary research* 38 (2): 153-80.

- Van der Poel, W. H. M., Kramps, J. A., Middel, W. G. J., Van Oirschot, J. T., et Brand, A.** 1993. « Dynamics of bovine respiratory syncytial virus infections: a longitudinal epidemiological study in dairy herds ». *Archives of virology* 133 (3): 309-21.
- Van der Poel, W. H. M., Brand, A., Kramps, J. A., et Van Oirschot, J. T.** 1994. « Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle ». *Journal of Infection* 29 (2): 215-28.
- Van der Poel, W. H. M., Langedijk, J. P. M., Kramps, J. A., Middel, W. G. J., Brand, A., et Van Oirschot, J. T.** 1995. « Bovine respiratory syncytial virus antibodies in non-bovine species ». *Archives of virology* 140 (9): 1549-55.
- Van der Poel W.H.M., Langedijk J.P.M., Kramps J.A., Middel W.G.J., Brand A., Van Oirschot J.T.** 1997 « Serological indication for persistence of bovine respiratory syncytial virus in cattle and attempts to detect the virus». *Arch. Virol.* 142:1682–1696.
- Vangeel, I., Ioannou, F., Riegler, L., Salt, J. S., et Harmeyer, S. S.** 2009. « Efficacy of an intranasal modified live bovine respiratory syncytial virus and temperature-sensitive parainfluenza type 3 virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with PI3V ». *The Veterinary Journal* 179 (1): 101-8.
- Verhoeff, J., Van der Ban, M., et Van Nieuwstadt, A. P.** 1984. « Bovine respiratory syncytial virus infections in young dairy cattle: clinical and haematological findings. » *The Veterinary Record* 114 (1): 9-12.
- Vilcek, S., Elvander, M., Ballagi-Pordany, A., et Belak, S.** 1994. « Development of nested PCR assays for detection of bovine respiratory syncytial virus in clinical samples ». *Journal of Clinical Microbiology* 32 (9): 2225-31.
- Viuff, B., Uttenthal, A., Tegtmeyer, C., et Alexandersen, S.** 1996. « Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by in situ hybridization ». *Veterinary Pathology* 33 (4): 383-90.
- Viuff, B., Tjørnehøj, K., Larsen, L. E., Røntved, C. M., Uttenthal, A., Rønsholt, A., et Alexandersen, S.** 2002. « Replication and clearance of respiratory syncytial virus: apoptosis

- is an important pathway of virus clearance after experimental infection with bovine respiratory syncytial virus ». *The American journal of pathology* 161 (6): 2195-2207.
- Walsh, E. E.** 1994. « Humoral, mucosal, and cellular immune response to topical immunization with a subunit respiratory syncytial virus vaccine ». *The Journal of infectious diseases*, 345-50.
- Ward, K. A., Lambden, P. R., Ogilvie, M. M., et Watt, P. J.** 1983. « Antibodies to respiratory syncytial virus polypeptides and their significance in human infection ». *Journal of General Virology* 64 (9): 1867-76.
- Wellemans, G., Van OpdenBosch, E., Boucque, C., Leunen, J., et Strobbe, R.** 1978. « Vaccination des bovins contre le virus respiratoire syncytial (RSB) au moyen d'une souche atténuée ». *Ann Med Vet* 122:527-35.
- Wertz, G. W., Collins, P. L., Huang, Y., Gruber, C., Levine, S., et Ball, L. A.** 1985. « Nucleotide sequence of the G protein gene of human respiratory syncytial virus reveals an unusual type of viral membrane protein. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82 (12): 4075-79.
- West, K., Bogdan, J., Hamel, A., Nayar, G., Morley, P. S., Haines, D. M., et Ellis, J. A.** 1998. « A comparison of diagnostic methods for the detection of bovine respiratory syncytial virus in experimental clinical specimens. » *Canadian Journal of Veterinary Research* 62 (4): 245.
- West, K., et Ellis, J.** 1997. « Functional analysis of antibody responses of feedlot cattle to bovine respiratory syncytial virus following vaccination with mixed vaccines. » *Canadian journal of veterinary research* 61 (1): 28.
- West, K., Petrie, L., Haines, D. M., Konoby, C., Clark, E. G., Martin, K., et Ellis, J. A.** 1999. « The effect of formalin-inactivated vaccine on respiratory disease associated with bovine respiratory syncytial virus infection in calves ». *Vaccine* 17 (7-8): 809-20.
- Westenbrink, F., Brinkhof, J. M. A., Straver, P. J., Quak, J., et De Leeuw, P. W.** 1985. « Comparison of a newly developed enzyme-linked immunosorbent assay with complement fixation and neutralisation tests for serology of bovine respiratory syncytial virus infections ». *Research in veterinary science* 38 (3): 334-40.

- Westenbrink, F., et Kimman, T. G.** 1987. « Immunoglobulin M-specific enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of bovine respiratory syncytial virus infections. » *American journal of veterinary research* 48 (7): 1132-37.
- White, A. K., Hansen-Lardy, L., Brodersen, B. W., Kelling, C. L., Hesse, R. A., et Duhamel, G. E.** 1998. « Enhanced immunohistochemical detection of infectious agents in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues following heat-mediated antigen retrieval ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 10 (2): 214-17.
- Woldemeskel, M., Kebede, E., Yigezu, L., et Potgieter, L. N.** 2000. « Prevalence of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and bovine herpesvirus-4 (BHV-4) in cattle from Ethiopia. » *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 107 (11): 464-66.
- Woolums, A. R., Gunther, R. A., McArthur-Vaughan, K., Anderson, M. L., Omlor, A., Boyle, G. A., Friebertshauser, K. E., McInturff, P. S., et Gershwin, L. J.** 2004. « Cytotoxic T lymphocyte activity and cytokine expression in calves vaccinated with formalin-inactivated bovine respiratory syncytial virus prior to challenge ». *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 27 (1): 57-74.
- Woolums, A. R., Singer, R. S., Boyle, G. A., et Gershwin, L. J.** 1999. « Interferon gamma production during bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection is diminished in calves vaccinated with formalin-inactivated BRSV ». *Vaccine* 17 (11-12): 1293-97.
- Young, D. F., Didcock, L., Goodbourn, S., et Randall, R. E.** 2000. « Paramyxoviridae use distinct virus-specific mechanisms to circumvent the interferon response ». *Virology* 269 (2): 383-90.
- Yu, Q., Hardy, R. W., et Wertz, G. W.** 1995. « Functional cDNA clones of the human respiratory syncytial (RS) virus N, P, and L proteins support replication of RS virus genomic RNA analogs and define minimal trans-acting requirements for RNA replication ». *Journal of Virology* 69 (4): 2412-19.
- Yunus, A. S., Collins, P. L., et Samal, S. K.** 1998. « Sequence analysis of a functional polymerase (L) gene of bovine respiratory syncytial virus: determination of minimal trans-acting requirements for RNA replication ». *Journal of general virology* 79 (9): 2231-38.

- Zhang, L., Peeples, M. E., Boucher, R. C., Collins, P. L., et Pickles, R. J.** 2002. « Respiratory syncytial virus infection of human airway epithelial cells is polarized, specific to ciliated cells, and without obvious cytopathology ». *Journal of virology* 76 (11): 5654-66.
- Zimmer, G., Conzelmann, K. K., et Herrler, G.** 2002. « Cleavage at the furin consensus sequence RAR/KR109 and presence of the intervening peptide of the respiratory syncytial virus fusion protein are dispensable for virus replication in cell culture ». *Journal of virology* 76 (18): 9218-24.
- Zimmer, G., Rohn, M., McGregor, G. P., Schemann, M., Conzelmann, K. K., et Herrler, G.** 2003. « Virokinin, a bioactive peptide of the tachykinin family, is released from the fusion protein of bovine respiratory syncytial virus ». *Journal of Biological Chemistry* 278 (47): 46854-61.

Résumé

Le virus respiratoire syncytial bovin (VRSB) est aujourd'hui de distribution mondiale. Sa circulation parmi les populations bovines en Algérie est fortement suspectée, mais non encore confirmée. La présente étude a pour objectif de déterminer la prévalence du VRSB dans les élevages bovins de l'est algérien. Entre 2022 et 2023, 225 échantillons de sang et 102 fragments de tissu pulmonaire ont été prélevés sur des bovins non vaccinés provenant des Wilayas de Batna, Constantine, Khenchela et Sétif. Deux tests immunologiques ont été utilisés : le test ELISA pour la détection des anticorps spécifiques et le test d'immunofluorescence directe (IFD) pour la mise en évidence de l'antigène viral dans le tissu pulmonaire. Une étude histopathologique des lésions pulmonaires a également été réalisée.

Tous les animaux de plus de 6 ans étaient séropositifs, avec une séroprévalence globale de 91,11 % (205/225). Le taux de positivité par IFD était plus faible (27,45 %). La prévalence déterminée par les deux tests immunologiques était indépendante de l'âge des animaux ($P > 0,05$). En revanche, les titres ELISA semi-quantitatifs étaient significativement plus élevés ($**P < 0,01$) chez les bovins adultes. Pour les 102 bovins soumis simultanément aux deux tests immunologiques, le taux de positivité révélé par ELISA était plus élevé (95 % vs 27,45 %). Cette discordance marquée entre les résultats ELISA et IFD (67,65% de divergence) est liée à la disparité dans la dynamique temporelle de l'infection. Elle souligne l'importance du stade de l'infection dans le choix du test de dépistage. Enfin, seules quelques-unes des 42 tissus pulmonaires examinées en histopathologie ont présenté des cellules syncytiales.

La haute prévalence du VRSB chez des bovins cliniquement sains confirme la circulation endémique du virus dans la région étudiée et met l'accent sur l'importance de renforcer les mesures de biosécurité pour limiter la propagation de l'infection.

Mots clés : VRSB, Algérie, ELISA, IFD, séroprévalence, endémique.

Abstract

Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) is now distributed worldwide. Its circulation among cattle populations in Algeria is strongly suspected but has not yet been confirmed. The aim of this study is to determine the prevalence of BRSV in cattle farms in eastern Algeria. Between 2022 and 2023, 225 blood samples and 102 lung tissue fragments were collected from unvaccinated cattle originating from the Wilayas of Batna, Constantine, Khenchela, and Sétif. Two immunological tests were used: the ELISA test to detect specific antibodies, and the direct immunofluorescence test (DFAT) to detect viral antigens in lung tissue. Histopathological examination of lung lesions was also performed.

All animals over 6 years of age were seropositive, with an overall seroprevalence of 91.11% (205/225). The DFAT positive rate was lower (27.45%). The prevalence determined by the two immunological tests was independent of the animals' age ($P>0.05$). However, the semiquantitative ELISA titres were significantly higher in adult cattle ($**P<0.01$). In the 102 cattle tested simultaneously with both immunological tests, the ELISA positivity rate was higher (95% vs 27.45%). This marked discrepancy between ELISA and DFAT results (67.65% divergence) is due to the disparity in the temporal dynamics of the infection. It highlights the importance of considering the stage of infection when choosing the screening test. Finally, only a few of the 42 lung tissue samples examined by histo-pathology showed syncytial cells.

The high prevalence of BRSV in clinically healthy cattle confirms the endemic circulation of the virus in the studied region and emphasizes the need to strengthen biosecurity measures to limit the spread of the infection.

Keywords : BRSV, Algeria, ELISA, DFAT, seroprevalence, endemic

ملخص

يُعتبر فيروس الجهاز التنفسي المخلوي البقري (VRSB) اليوم من الفيروسات المنتشرة عالميًا. ويُشتبه بشدة في انتشاره بين قطعان الأبقار في الجزائر، لكنه لم يتم تأكيده بعد. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد معدل انتشار VRSB في مزارع الأبقار في شرق الجزائر. بين عامي 2022 و2023، تم جمع 225 عينة دم و102 عينة من أنسجة الرئة من أبقار غير مُطعمة من ولايات باتنة وقسنطينة وخنشلة وسطيف. تم استخدام اختبارين مناعيين: اختبار ELISA للكشف عن الأجسام المضادة الخاصة بالفيروس واختبار التآلق المناعي المباشر (IFD) للكشف عن المستضد الفيروسي في أنسجة الرئة. كما تم إجراء دراسة تشريحية مرضية للآفات الرئوية.

كانت جميع الحيوانات التي تجاوزت 6 سنوات إيجابية المصل، حيث بلغت نسبة الإيجابية الإجمالية 91.11% (225/205). وكانت نسبة الإيجابية حسب اختبار IFD أقل (27.45%). كان الانتشار الذي تم تحديده بواسطة الاختبارين المناعيين مستقلًا عن عمر الحيوانات. ($P > 0.05$) ومع ذلك، كانت مستويات ELISA شبه الكمية أعلى بشكل ملحوظ ($P < 0.01$) لدى الأبقار البالغة. بالنسبة لـ 102 بقرة خضعت للاختبارين المناعيين معًا، كانت نسبة الإيجابية التي أظهرها اختبار ELISA أعلى (95% مقابل 27.45%). يعود هذا التفاوت الكبير بين نتائج ELISA و 67.65% IFD من الاختلاف) إلى التفاوت في الديناميكية الزمنية للإصابة. ويبرز أهمية مرحلة العدوى في اختيار اختبار الفحص المناسب. أخيرًا، أظهرت بعض العينات الرئوية البالغ عددها 42 التي تم فحصها من خلال التشريح المرضي وجود خلايا مخلوية. تؤكد النسبة العالية لانتشار VRSB بين الأبقار السليمة سريريًا على الانتشار المتوطن للفيروس في المنطقة المدروسة، وتبرز أهمية تعزيز تدابير الأمن البيولوجي للحد من انتشار العدوى.

الكلمات المفتاحية: VRSB، الجزائر، ELISA، IFD، الانتشار المصلي، المتوطن.