

# Sommaire

Liste des tableaux .....	4
Liste des figures .....	4
Liste des photos.....	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction .....	9
<b>Première partie : aspects virologiques : les interactions des virus avec la peau du chat.....</b>	<b>10</b>
<b>I. Pathogénèse d'une infection virale et particularités de l'infection cutanée .....</b>	<b>10</b>
1. Qu'est ce qu'un virus ?.....	10
<b>1.1 Définition.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Quelques propriétés des virus liées à leur structure .....</b>	<b>11</b>
1.2.1 L'acide nucléique .....	11
1.2.2 La capsid e et/ou l'enveloppe.....	12
<b>1.3 Notions de sensibilité et de permissivité .....</b>	<b>15</b>
2. Premier acteur : l'agent infectieux et ses effets pathogènes.....	15
<b>2.1 Réservoir du virus .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Porte d'entrée du virus (étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation) .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Diffusion et atteinte des organes cibles.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Multiplication virale (étapes d'expression et réplication du génome viral, d'assemblage, de transcription, de traduction et de maturation) .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Excrétion (étapes d'assemblage et de libération) .....</b>	<b>21</b>
3. Second acteur : l'hôte et ses réactions de défense.....	22
<b>3.1 Réaction des cellules de la peau .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Réaction des tissus et particularités du tissu cutané.....</b>	<b>24</b>
3.2.1 Sémiologie dermatologique.....	24
3.2.2 Analyse histopathologique de biopsies cutanées .....	25
<b>3.3 Réaction de l'organisme.....</b>	<b>31</b>
3.3.1 Mécanismes de défense non spécifiques (immédiatement disponibles mais ne visant pas un virus en particulier) ou immunité innée .....	31
3.3.2 Mécanismes de défense spécifiques (plus spécialisés, spécifiquement dirigés contre le virus en cause, nécessitant un temps d'induction).....	38
4. Bilan des différents types d'infections virales cutanées.....	43
<b>4.1 Les infections aiguës.....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Les infections persistantes .....</b>	<b>44</b>
5. Facteurs intervenant dans la pathogénèse .....	44

5.1	Facteurs liés au virus.....	45
5.2	Facteurs liés à l'hôte : réponse adaptée ou pathologique .....	46
6.	Un exemple d'interaction : les <i>poxvirus</i> et leurs hôtes.....	48
6.1	Réaction de l'organisme contre le <i>poxvirus</i> .....	48
6.2	Réaction du <i>poxvirus</i> à la réponse de l'organisme .....	49
7.	Les <i>papillomavirus</i> et leurs hôtes : un modèle original d'interaction vers le commensalisme .....	51
<b>II.</b>	<b>Désordres immunitaires d'origine virale chez le chat.....</b>	<b>52</b>
1.	Troubles primaires de l'immunité, d'origine virale: auto- immunité et infection virale .....	53
2.	Troubles secondaires de l'immunité, d'origine virale : hypersensibilités et infection virale.....	56
2.1	Les infiltrations plasmocytaires .....	56
2.2	Les vasculites ou vascularites .....	56
2.3	L'érythème polymorphe .....	57
3.	L'immunodéficience d'origine virale.....	58
3.1	L'immunodéficience acquise secondairement à une infection par le FeLV .....	58
3.2	Le syndrome d'immunodéficience acquise féline ou sida du chat.....	59
<b>III.</b>	<b>Le pouvoir oncogène des virus .....</b>	<b>61</b>
1.	Les apports historiques de l'expérimentation sur des hôtes animaux infectés par des virus .....	62
1.1	Notions de pouvoir oncogène, immortalisation et transformation .....	62
1.2	Vers la découverte des mécanismes de transformation cellulaire .....	62
1.3	Le modèle des rétrovirus oncogènes : notions d'oncogène et proto- oncogène .....	63
2.	Oncogènes et anti-oncogènes .....	64
2.1	Les oncogènes : gènes promoteurs de tumeurs.....	64
2.2	Les anti-oncogènes : gènes suppresseurs de tumeurs .....	65
3.	L'originalité des virus oncogènes à ADN .....	65
4.	Le rôle des virus dans la genèse des cancers.....	66
5.	Les principaux virus oncogènes impliqués dans les tumeurs cutanées chez le chat .....	67
6.	Les <i>papillomavirus</i> animaux : un modèle de carcinogenèse.....	69
	<b>Deuxième partie : essai de classification pathogénique des lésions cutanées d'origine virale chez le chat .....</b>	<b>72</b>
<b>I.</b>	<b>Lésions dues à l'effet cytotoxique direct.....</b>	<b>75</b>
1.	Poxvirose .....	75
2.	<i>Herpesvirus</i> et dermatose ulcérate .....	81
3.	Dermatoses associées au <i>calicivirus</i> .....	84
4.	FeLV et cornes cutanées.....	86
<b>II.</b>	<b>Lésions dues au dépôt d'immuns complexes : vascularites .....</b>	<b>87</b>

1.	<i>Coronavirus</i> et lésions cutanées de péritonite infectieuse féline .....	89
2.	<i>Calicivirus</i> et syndrome « pattes – bouche ».....	90
3.	Un cas d'infection par le FeLV associé à une vascularite.....	91
<b>III.</b>	<b>Lésions dues aux troubles de la différenciation cellulaire .....</b>	<b>91</b>
1.	FeLV et dermatoses à cellules géantes.....	91
2.	<i>Papillomavirus</i> et papillomes ou papillomatose cutanée .....	93
<b>IV.</b>	<b>Lésions tumorales dues aux virus oncogènes.....</b>	<b>97</b>
1.	FeLV et lymphomes (non épithéliotrope et épithéliotrope).....	97
1.1	<b>Lymphome non épithéliotrope .....</b>	<b>98</b>
1.2	<b>Lymphome épithéliotrope.....</b>	<b>99</b>
2.	FeLV, FeSV et fibrosarcome.....	101
3.	FIV.....	102
4.	<i>Papillomavirus</i> et papillomes cutanés .....	102
5.	<i>Papillomavirus</i> et fibropapillome ou sarcoïde félin.....	102
6.	<i>Papillomavirus</i> et épithélioma spinocellulaire multicentrique <i>in situ</i> (maladie de Bowen).....	104
<b>V.</b>	<b>Affections cutanées dues à l'effet immunoperturbateur des virus .....</b>	<b>106</b>
1.	Rétrovirus et dermatoses « opportunistes » en relation avec l'immunodépression T : dermatoses infectieuses .....	107
1.1	<b>Infections virales.....</b>	<b>107</b>
1.2	<b>Infections bactériennes .....</b>	<b>107</b>
1.3	<b>Infections fongiques : mycoses .....</b>	<b>108</b>
1.4	<b>Infections parasitaires.....</b>	<b>108</b>
2.	Rétrovirus et dermatoses induites par l'activation des lymphocytes B .....	108
2.1	<b>Stomatites plasmocytaires .....</b>	<b>109</b>
2.2	<b>Pododermatites plasmocytaires .....</b>	<b>109</b>
2.3	<b>Chondrites plasmocytaires .....</b>	<b>110</b>
3.	FIV et folliculite murale .....	110
4.	<i>Herpesvirus</i> et érythème polymorphe .....	111
<b>VI.</b>	<b>Lésions cutanées liées à d'autres processus pathogéniques ou à des processus pathogéniques inconnus .....</b>	<b>112</b>
1.	<i>Herpesvirus</i> et automutilation .....	112
2.	<i>Calicivirus</i> et syndrome fièvre hémorragique.....	112
3.	Dermatose généralisée chez des chats FIV séropositifs.....	114
	<b>Conclusion .....</b>	<b>115</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>116</b>
	<b>Planche des photographies .....</b>	<b>123</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des principaux virus du chat à tropisme cutané (ce tableau se limite aux virus infectant l'espèce féline étudiés dans cette thèse).....	13
Tableau 2: Classification des troubles de la cinétique des cellules épidermiques: description des mécanismes en jeu et illustration .....	26
Tableau 3: Classification des troubles de la différenciation des cellules épidermiques: description des mécanismes mis en jeu et illustration.....	27
Tableau 4: Classification des troubles de la cohésion des cellules épidermiques: description des mécanismes mis en jeu et illustration.....	28
Tableau 5: Classification des troubles de la cohésion entre le derme et l'épiderme: description des mécanismes mis en jeu et illustration.....	29
Tableau 6: Classification des réactions du derme: description des mécanismes mis en jeu et illustration.....	30
Tableau 7: Principales dermatoses viro-induites rencontrées dans l'espèce féline .....	73

## Liste des figures

Figure 1: Schéma de la structure histologique de la peau des mammifères.....	23
Figure 2: Représentation schématique de l'immunité naturelle (extrait de (143)) .....	38
Figure 3: Représentation schématique du phénomène de "cross help" (d'après (143)).....	41
Figure 4: Représentation schématique de l'immunité à médiation cellulaire (extrait de (143)).....	43

## Liste des photographies

Photographie 1: Lésion de poxvirose sur la lèvre d'une fillette, développée après contact avec un chat infecté (extrait de (42)) .....	123
Photographie 2 : Inclusions cytoplasmiques et dégénérescence ballonisante (extrait de (127)).....	123
Photographie 3 : Inclusions cytoplasmiques et dégénérescence ballonisante (extrait de (127)).....	124
Photographie 4 : Vue rapprochée d'une inclusion cytoplasmique dans laquelle on devine des virions de myxomatose (extrait de (104)) .....	124
Photographie 5 : Lésions observées le jour de la consultation: face, région oculaire, lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	125
Photographie 6 : Lésions observées le jour de la consultation: région oculaire (Photographie Dr Blaise Hubert).....	125
Photographie 7 : Lésions observées le jour de la consultation : lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert).....	125
Photographie 8 : Lésions observées le jour de la consultation : face interne de l'oreille (Photographie Dr Blaise Hubert).....	126
Photographie 9 : Lésions observées le jour de la consultation : anus (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	126
Photographie 10 : Même animal 15 jours après : face (Photographie Dr Blaise Hubert).....	127
Photographie 11 : Même animal 15 jours après : région oculaire (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	127
Photographie 12 : Même animal 15 jours après : lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	127
Photographie 13 : Même animal 15 jours après : face interne de l'oreille (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	128
Photographie 14 : Même animal 15 jours après : anus (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	128
Photographie 15 : Lésion croûteuse interscapulaire idiopathique persistante pouvant être attribuée à un <i>herpesvirus</i> (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	129
Photographie 16 : Lésion vésiculeuse et ulcéreuse (Photographie Dr Blaise Hubert).....	129
Photographie 17 : Lésion nécrotique (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	129
Photographie 18 : Herpesvirose féline en phase aiguë (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	130
Photographie 19: ulcère nasal et labial (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	130
Photographie 20 : Herpesvirose féline : granulome éosinophilique (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	131
Photographie 21 : Calicivirose : ulcères labiaux (Photographie Dr Blaise Hubert).....	132
Photographie 22 : Calicivirose féline : ulcères linguaux (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	132
Photographie 23 : Animal atteint de PIF : oreille gauche (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	133
Photographie 24 : Même animal : extrémité de l'oreille droite (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	133
Photographie 25 : Même animal : base de l'oreille droite (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	134
Photographie 26 : Lésions de papillomavirose de type squamocroûteuse sur un chaton de 4 mois (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	135

Photographie 27 : Papillomavirose probable (présence de koïlocytes à l’histologie) : plaques hyperpigmentées et formations exophytiques au niveau des coussinets) sur un chat âgé de 6 mois (Photographie Dr Blaise Hubert).....	136
Photographie 28 : Même animal : coussinet accessoire (Photographie Dr Blaise Hubert).....	136
Photographie 29 : Papillomatose féline: plaques cutanées hyperpigmentées sur un chat de 6 ans sérologiquement positif en FIV (extrait de (43)) .....	137
Photographie 30 : Multiples plaques cutanées chez un chat croisé Persan (extrait de (99)).....	137
Photographie 31 : Mise en évidence des antigènes viraux (immunopéroxydase) dans les koïlocytes (flèche) chez un chat domestique de 15 ans (extrait de (137)).....	137
Photographie 32 : Vue rapprochée de koïlocytes (extrait de (131)) .....	138
Photographie 33 : Lésion ulcérateive d'épithélioma spinocellulaire (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	139
Photographie 34 : Lésion ulcérateive et nécrotique d'épithélioma spinocellulaire (Photographie Dr Blaise Hubert).....	139
Photographie 35 : Pyodermite sur un chat séropositif au FIV (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	140
Photographie 36 : Pyodermite profonde sur un chat FIV séropositif (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	140
Photographie 37 : Pododermatite plasmocytaire sur un animal séropositif pour le FIV (Photographie Dr Blaise Hubert).....	141
Photographie 38 : Vue de la face inférieure du thorax (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	142
Photographie 39 : Vue de la zone temporale (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	142
Photographie 40 : Vue rapprochée (objectif macro) de la photographie 39 (Photographie Dr Blaise Hubert).....	143
Photographie 41 : Même animal : aspect des coussinets (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	143
Photographie 42 : Vue histologique d’ensemble (Photographie Dr JP Magnol).....	143
Photographie 43: Vue histologique rapprochée: zone folliculaire: infiltrat cellulaire (Photographie Dr JP Magnol) .....	143
Photographie 44 : Vue histologique rapprochée: mise en évidence des lymphocytes CD3+ (en noir) par immunomarquage (Photographie Dr JP Magnol).....	144
Photographie 45 . Érythème polymorphe en phase de début (Photographie Dr Blaise Hubert) .....	145
Photographie 46 : Lésions d’automutilation de la face sur un chien atteint de maladie D’Aujesky (Photographie Dr Blaise Hubert).....	146
Photographie 47 : Anisocorie chez un chat atteint de maladie d’Aujeszky (Photographies Dr Blaise Hubert).....	146
Photographie 48 : Hypersalivation chez un chat atteint de maladie d’Aujeszky (Photographies Dr Blaise Hubert).....	146
Photographie 49 : Oedème facial (extrait de (81)).....	147
Photographie 50 : Oedème facial (extrait de (81)).....	147
Photographie 51 : Dermatose généralisée chez un chat FIV séropositifs : aspects macroscopiques (extrait de (131)).....	148
Photographie 52 : Aspect histologique. Les flèches indiquent les cellules basales claires (extrait de (131)) .....	148

## Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADCC	Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALV	Virus des Leucémies Aviaires
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
BCR	B Cell Receptor
BPV4	<i>papillomavirus</i> Bovin de type 4
C3a, C5a, C3b	complément
CD (CD4, CD8)	Classe de Différenciation
Cellules NK	cellules Natural Killer
cm	centimètre
CMH I	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I
CMH II	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
CPA	Cellule Présentatrices d'Antigènes
CTL	Cytolytique
E	Early
EBV	Virus d'Epstein Barr
EGF	Epidermal Growth Factor
FCV	Calicivirus Félin
FeLV	Virus de la Leucose Féline
FeSFV	Feline Syncytium-Forming Virus
FeSV	Virus du Sarcome Félin
FHV1	<i>herpesvirus</i> de type 1
FIPV	Virus de la Péritonite Infectieuse Féline
FIV	Virus de l'Immunodéficience Féline
Gène Rb	Gène du Rétinoblastome
gP 120	Glycoprotéine 120
Hfsm	<i>Haemobartonella felis</i> small form
HIV	Virus de l'Immunodéficience Humaine
HPV	<i>papillomavirus</i> Humain
HSP	Heat-Shock Proteins
HSV1	Virus <i>herpes simplex</i> de type 1
HSV2	Virus <i>herpes simplex</i> de type 2
HTLV1	Human T cell Lymphotropic Virus
ICAM1	InterCellular Adhesion Molecule type 1
Ig (IgA, IgM, IgG)	Immunoglobuline
IL1	Interleukine de type 1
INF $\alpha$	Interféron alpha
INF $\beta$	Interféron bêta
INF $\gamma$	Interféron gamma
INF $\omega$	Interféron oméga
JDE	Jonction Dermo-Epidermique
L	Late
LATs	Latency Associated Transcripts
LB	Lymphocyte de type B

LES	Lupus Erythémateux Systémique
LT	Lymphocyte de type T
LTA ou LTh	Lymphocyte T Auxiliaire ou helper
LTC	Lymphocyte T Cytotoxique
LTR	Long Terminal Repeat
MCV	Virus du <i>molluscum contagiosum</i>
MHV3	Virus de l'Hépatite Murine de type 3
nm	nanomètre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
pH	Potentiel Hydrogène
PIF	Péritonite Infectieuse Féline
POL	Phase ouverte de lecture
RSV	Virus du Sarcome de Rous
SHM	Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
RPC	Polychondrite récidivante
TCR	T Cell Receptor
TNF $\alpha$	Facteur de Nécrose des Tumeurs de type alpha



# Introduction

Les liens entre dermatologie et virologie sont remarquables à bien des égards. D'une part, la peau et les muqueuses constituent la porte d'entrée de certains virus. D'autre part, pour des virus à porte d'entrée respiratoire et digestive, la peau peut être l'organe d'une infection virale généralisée. Par ailleurs, nous retrouvons au niveau cutané les différentes modalités de l'infection virale : l'infection lytique, l'infection latente, l'infection transformante.

Les mécanismes de la pathologie cutané-muqueuse virale apparaissent comme aussi diversifiés que les virus en cause. Souvent, le mécanisme conduisant de l'infection virale à l'atteinte cutanée n'est pas bien connu. Il n'y a pas de propriétés caractéristiques pour les virus à expression cutanée, car toutes les familles virales comportent des espèces qui entrent dans cette définition. Un facteur supplémentaire de complexité tient à ce que les mécanismes de défense antivirale modulent fortement l'expression clinique de l'infection. La reconnaissance de cette diversité nous conduit à établir une classification des dermatoses viro-induites selon les principaux mécanismes pathogéniques qui en sont à l'origine. Cette classification nous permet de mieux appréhender la physiopathologie des différentes infections.

Dans la première partie de cette thèse est exposé l'essentiel des notions fondamentales en virologie et en immunologie. Dans la seconde partie, nous appliquons ces données générales à l'espèce féline, pour laquelle nous disposons d'observations personnelles, pour établir une classification pathogénique des lésions cutanées viro-induites dans cette espèce. Nous ne nous sommes pas limités à la pathologie animale, nous avons pu faire d'intéressants rapprochements avec des virus responsables de dermatoses humaines.

# Première partie : aspects virologiques : les interactions des virus avec la peau du chat

Cette première partie fait état des connaissances actuelles en virologie et immunologie félines que nous raccorderons à la dermatologie aussi souvent que possible. Elle apporte les éléments nécessaires à la bonne compréhension de la seconde partie. Nous empruntons les exemples au groupe des virus entraînant des lésions cutanées chez le chat.

## I. Pathogénèse d'une infection virale et particularités de l'infection cutanée

Au cours d'une infection virale, le virus se multiplie tandis que l'organisme résiste. Cette situation conflictuelle génère chez l'hôte des réactions, des lésions et des dysfonctionnements cellulaires responsables de la maladie. L'analyse physiopathologique de ces états implique la connaissance de deux acteurs : l'agent infectieux avec ses effets pathogènes et l'hôte avec ses réactions. Avant d'envisager successivement ces deux acteurs, définissons le virus et certaines de ses caractéristiques.

### 1. Qu'est ce qu'un virus ?

#### 1.1 Définition

Les virus constituent un monde à part, distinct des organismes et des microorganismes. Alors que les bactéries font partie des procaryotes dont l'organisation cellulaire est bien plus simple que celle d'eucaryotes tels que les végétaux et les animaux, les virus sont encore plus simples. Il leur manque la plupart des structures et des outils métaboliques présents dans la cellule. Ce sont des particules infectieuses « comportant seulement des gènes enfermés dans une coque protéique » (24). Ils ne se multiplient que dans les cellules. Leur cycle de vie peut se diviser en deux grandes étapes : à l'état extracellulaire, le virus (ou virion) existe sous une forme statique qui sert à la transmission de l'information génétique virale intacte lors de la rencontre avec un hôte sensible. S'ensuit un phénomène dynamique : à l'état intracellulaire, le génome est présent dans la cellule et la multiplication virale est possible. Bien des aspects pathogènes de l'infection virale se produisent au cours de cette seconde phase.

André Lwoff nous propose une définition du virion maintenant unanimement reconnue :

- il ne possède qu'un seul type d'acide nucléique : l'ARN (acide ribonucléique) ou l'ADN (acide désoxyribonucléique) ;
- il se reproduit uniquement à partir de son matériel génétique ;
- il est incapable de croître et de se diviser ;
- son génome n'a aucune information pour la synthèse d'enzymes du métabolisme intermédiaire ;
- c'est un parasite absolu de la cellule hôte.

Le virion est le produit final du développement viral, il est constitué d'une nucléocapside (génome et capsid) enveloppée ou non. Le virion est une unité infectieuse (100).

Les virus constituent des modèles génétiques simples qui offrent aux scientifiques la possibilité d'observer les processus moléculaires fondamentaux de la vie sous leur forme la plus simple et la plus accessible.

## 1.2 Quelques propriétés des virus liées à leur structure

Les virus possèdent leurs caractéristiques propres, dont l'étude permet de mieux comprendre comment ils provoquent des maladies. Ces caractéristiques (nature de l'acide nucléique, symétrie de la capsid, présence ou absence d'enveloppe, taille du virion et de la capsid) sont les critères à la base de la classification des 4000 virus environ dénombrés à ce jour (100).

### 1.2.1 L'acide nucléique

L'élément le plus important d'un virus est son information génétique. C'est d'ailleurs à partir de génomes viraux que les microbiologistes ont décrit les étapes fondamentales de réplication, transcription et traduction, trois mécanismes dont dépend la circulation de l'information génétique. L'acide nucléique des virus offre une grande variabilité de présentation : ADN double brin des *Papovaviridae* (*papillomavirus*), des *Poxviridae* (*cowpox*), des *Herpesviridae* (FHV-1 ou *herpesvirus* de type 1) ou ADN simple brin des *Parvoviridae*. C'est avec l'ADN que l'on observe les génomes les plus longs, ayant la capacité de codage de protéines la plus grande et correspondant aux virus les plus complexes. De plus, les génomes à ADN sont relativement stables sur le plan génétique grâce à leurs systèmes enzymatiques de réplication corrigeant leurs propres erreurs de lecture et évitant la survenue de mutations trop fréquentes. Les enzymes répliquant le génome des virus à ARN n'ont pas cette capacité d'autocorrection, la variabilité de ces virus est donc beaucoup plus grande (génome à ARN simple brin du calicivirus félin sujet à des mutations associées au syndrome fièvre hémorragique), à l'origine d'adaptations multiples mais aussi obstacle majeur au maintien de la viabilité de longs génomes continus du fait de l'accumulation possible de mutations létales. Cela expliquerait deux caractéristiques des génomes viraux à ARN : leur taille réduite et l'existence de génomes fragmentés qui permettrait, par les possibilités accrues de complémentation et de recombinaison, de contrer l'apparition de mutations létales. Ces génomes à ARN sont en général monocaténaux, comme chez les *Retroviridae* (FIV ou virus de l'immunodéficience féline, FeLV ou virus de la leucose féline), les *Caliciviridae* (*calicivirus*) et les *Coronaviridae* (FIPV ou virus de la péritonite infectieuse féline) (33). La structure de l'acide nucléique est un élément essentiel de la caractérisation virale, de même pour la position relative des différents gènes viraux au sein de l'acide nucléique et pour la stratégie adoptée pour les exprimer dans la cellule et aboutir à la multiplication virale. Nous verrons par la suite que l'apport de gènes viraux dans un génome cellulaire peut considérablement modifier le devenir de la cellule : mort cellulaire (*poxvirus*) ou au contraire immortalisation et prolifération (exemple des rétrovirus oncogènes, FeLV) en passant par de nouvelles formes de différenciation (*papillomavirus* félin). Au cours de l'infection, le virus détourne la machinerie cellulaire à son profit.

### 1.2.2 La capsidie et/ou l'enveloppe

Si le génome viral gouverne seul la réplication des composants viraux, c'est la structure externe, capsidie ou enveloppe, qui détermine l'infectiosité des particules virales et leur tropisme cellulaire. Les virus se fixent sur des récepteurs cellulaires spécifiques par le biais de molécules exposées à l'extérieur de la capsidie ou de l'enveloppe. L'information génétique est d'abord renfermée dans une capsidie, composées de sous-unités protéiques appelées capsomères, de symétrie variée (cubique, hélicoïdale...). Une enveloppe vient s'ajouter ou non, provenant de la membrane de la cellule hôte. Pour les virus enveloppés (*Poxviridae*, *Herpesviridae*, *Retroviridae*), l'interaction met en jeu des protéines présentes dans l'enveloppe virale, pour les virus nus (*Papovaviridae*), certaines parties externes des protéines de la capsidie (33). Ces mécanismes de reconnaissance impliquent qu'un virus ne peut infecter qu'une gamme limitée d'hôtes, appelée spectre d'hôtes. Par exemple, le FIV, ne sévit que dans l'espèce féline ; le *cowpox* infecte plusieurs espèces : félins, bovins, rongeurs.

Les particularités structurales énoncées ci-dessus offrent à chaque virus ses particularités fonctionnelles.

Le tableau suivant regroupe les caractéristiques structurales des virus à tropisme cutané étudiés dans cette thèse.

Tableau 1: Classification des principaux virus du chat à tropisme cutané (ce tableau se limite aux virus infectant l'espèce féline étudiés dans cette thèse)

Famille virale	Acide nucléique	Symétrie de la capsid	Présence de l'enveloppe	Propriétés antigéniques	Taille du virus (nm)	Taille du génome (kbases/brin)	Sous famille virale Genre	Espèce virale	Exemple de dermatose viro-induite
<i>Poxviridae</i>	ADN db	Complexe	Enveloppé	Complexes (nombreux Ag) Réactions croisées	300 x 400 le plus grand, visible en microscopie optique	230-300	<i>Chordopoxvirinae</i> <i>orthopoxvirus</i>	<i>cowpox</i>	Poxvirose féline et lésions cutanées vésiculaires
<i>Herpesviridae</i>	ADN db	Cubique	Enveloppé	Pas de réactions croisées de FHV-1 avec les autres <i>herpesvirus</i>	150-200	130-240	<i>Alphaherpesvirinae</i> <i>Betaherpesvirinae</i> <i>Gammaherpesvirinae</i>	FHV-1  <i>herpesvirus suis</i>	Rhinotrachéite infectieuse féline et dermatose ulcérate  maladie d'Aujeszky ou pseudorage et automutilation
<i>Caliciviridae</i>	ARN sb +	Sphérique	Non enveloppé	Diversité antigénique considérable Très peu de réactions croisées entre les différentes souches virales			<i>calicivirus</i>	<i>calicivirus félin</i>	Calicivirose et dermatose ulcérate



### 1.3 Notions de sensibilité et de permissivité

Un virus ne peut infecter qu'un nombre restreint d'hôtes. Parfois même, un virus ne peut infecter que certains types cellulaires de l'organisme cible ; cet aspect nous invite à aborder les notions de sensibilité et de permissivité. Pour qu'un virus puisse se multiplier, il doit d'abord pouvoir infecter la cellule : la sensibilité d'une cellule pour un virus définit sa capacité à pouvoir être infectée par un virus donné. Elle est conditionnée par la présence de récepteurs spécifiques au virus au niveau de la membrane cellulaire. Pour un virus donné, l'expression des récepteurs peut être limitée à certains types cellulaires ; c'est la présence du récepteur qui conditionne alors le tropisme du virus. Dans le cas du syndrome d'immunodéficience acquise humaine ou sida, le tropisme du HIV (virus de l'immunodéficience humaine) est limité aux cellules exprimant la molécule CD4 (récepteur se liant aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ou CMH II). Le FIV n'infecte que les lymphocytes T, les monocytes ou les macrophages. La glycoprotéine d'enveloppe virale qui se lie au récepteur a été identifiée : la gp120. D'autres récepteurs sont ubiquitaires, c'est dans ce cas des facteurs intracellulaires qui constituent le facteur limitant du tropisme. La cellule est dite permissive lorsqu'elle permet l'accomplissement du cycle de réplication du virus. Une cellule possédant des récepteurs pour le virus ne sera pas obligatoirement permissive. Inversement, une cellule insensible aux virus par absence de récepteurs peut se révéler permissive après introduction du génome viral par transfection. Ajoutons qu'en l'absence de récepteur spécifique, des cellules portant des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines ou pour la fraction C3 du complément peuvent devenir sensibles à des particules virales opsonisées par des immunoglobulines et du complément : c'est le mécanisme de facilitation immunologique (100).

Beaucoup de récepteurs impliqués dans ces processus d'attachement restent à identifier.

Insistons sur le fait qu'au sein d'un même tissu, un virus n'est infectieux que pour certains types cellulaires, avec un degré spécifique de différenciation. Ainsi, les *papillomavirus* cutanés n'infectent que certaines cellules épidermiques différenciées. En dermatologie humaine, l'état de différenciation cellulaire apparaît important dans le développement des lésions cutanées du *molluscum contagiosum*. Les virions sont parfois trouvés dans la partie supérieure du derme, ce qui implique que le MCV (virus du *molluscum contagiosum*) est capable d'attachement et de pénétration dans ces cellules. Cependant, il ne se réplique pas dans les cellules du derme. Les virions sont également mis en évidence dans la couche basale de l'épiderme, mais la synthèse de nouveaux virions ne commence pas avant que ces cellules atteignent les niveaux supérieurs de différenciation (47).

## 2. Premier acteur : l'agent infectieux et ses effets pathogènes

Suivons le cheminement du virus dans l'organisme, depuis sa porte d'entrée jusqu'à son excrétion. A chaque étape, nous décrivons les interactions du virus avec la cellule hôte.

### 2.1 Réservoir du virus

Parasites cellulaires obligatoires, les virus infectant le chat peuvent provenir d'un organisme vivant appartenant à l'espèce féline : transmission de chat à chat ou via des félinidés sauvages (FIV, FeLV, FIPV, FHV-1) ou à une espèce distincte (*cowpox* des rongeurs, BPV-4 ou *papillomavirus* bovin de type 4 et sarcoïde félin).

Certains virus, particulièrement résistants, persistent dans l'environnement qui est donc contaminant (*poxvirus*, *papillomavirus*); d'autres, plus fragiles (*herpesvirus*), se propagent d'un organisme à un autre directement ou par l'intermédiaire d'un vecteur. Il n'est pas toujours possible d'identifier avec précision la source de l'infection. Citons quelques exemples de réservoirs viraux.

Les rongeurs constituent le réservoir naturel du *cowpox*, et non le bétail, comme le suggère le nom. L'incidence saisonnière de l'infection, élevée à l'automne, correspond à la période de prolifération des rongeurs. Beaucoup de chats présentés à la consultation et pour lesquels un diagnostic de poxvirose est posé, ont été en contact avec les rongeurs. L'épizootie de poxvirose qui a touché les félinés du zoo de Moscou en 1977 trouve son origine dans les rats servant de nourriture. Dans la maladie d'Aujeszky, les porcs sont le réservoir de l' $\alpha$ -*herpesvirus*. Lors de la consultation dermatologique, il faut s'intéresser au mode de vie de l'animal afin de pouvoir suspecter une dermatose virale dans certains contextes : environnement rural, contacts possibles avec des rongeurs, chat vivant dans une ferme élevant des cochons ou près d'un abattoir. Les chats sont aussi leur propre réservoir de virus, notamment à travers des phénomènes de latence virale. Les principales sources d'*herpesvirus* félin de type 1 sont les chats porteurs sains (au niveau nasopharyngé) ou les chats infectés exprimant cliniquement la maladie (sécrétions contaminantes). Certains environnements à forte population féline, tels les chatteries, et des facteurs de stress (autorisant une réactivation virale), sont favorables aux infections. Le stress de la gestation, de la mise bas et de la lactation d'une chatte porteuse latente réactive le virus qui est transmis aux chatons. Le stress peut être aussi mimé par des injections de corticoïdes. Une transmission verticale *in utero* est aussi possible. La transmission de chat à chat nécessite un contact intime. Ce principe de portage latent se retrouve pour le *calicivirus* félin au niveau oropharyngé. Dans l'environnement, l'incidence de l'infection est directement reliée à la densité de la population féline : ceci est vrai pour les *herpesvirus*, *calicivirus*, *coronavirus* mais aussi pour le FeLV dont la transmission nécessite un haut degré de contact entre les animaux infectés et les animaux sensibles. Le virus est contenu dans le sang et la salive des infectés chroniques. La transmission de la leucose peut se faire à partir de vecteurs : transfusions sanguines ou utilisation d'instruments souillés entre deux chirurgies (5).

Enfin, le chat peut être un réservoir de virus pour l'homme, certaines dermatoses félines lui sont transmissibles : on parle de zoonoses, leur connaissance est importante en termes de santé publique. C'est le cas de la poxvirose féline : chez l'homme, l'affection est en général bénigne, localisée le plus fréquemment aux mains, aux bras, au visage. Les lésions suivent l'évolution papule puis vésicule puis vésiculopustule ombiliquée puis croûte. Une adénopathie régionale et une lymphangite sont associées. Plusieurs cas de transmission de *poxvirus* du chat à l'homme sont décrits dans la littérature, les lésions sont retrouvées sur les mains, les avant bras, la face et le cou :

- développement d'un exanthème généralisé sur tout le corps chez un jeune adulte immunodéprimé vivant avec un chat infecté et issue fatale de l'infection (35, 42) ;
- infection d'une petite fille de dix ans présentant une sévère éruption érythémateuse derrière l'oreille, autour de l'anus et du vagin, sur les mains, les pieds et le dos, avec surinfection bactérienne, guérissant lentement sans cicatrice sous huit semaines ; cette patiente avait des contacts étroits avec son chat qui présentait des lésions croûteuses de la face environ quatre semaines avant que sa propriétaire développe les lésions (45) ;



- infection concomitante d'un chat, de ses deux propriétaires et d'un voisin. Ces derniers ont développé des lésions nodulaires distinctes sur les avant bras, devenant confluentes puis croûteuses et atteignant après deux semaines la tête et le nez. Le chaton présentait des croûtes sur la tête et les oreilles. Tous les patients ont guéri sans cicatrice (45) ;
- de façon contemporaine à l'extension des lésions de son chaton, le propriétaire a développé un nodule ulcéré sur le poignet gauche (61).

La Photographie 1 montre une lésion de poxvirose développée sur la lèvre inférieure d'une fillette après contamination au contact de son chat, lui-même infecté.

## 2.2 Porte d'entrée du virus (étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation)

Les virus peuvent s'introduire dans l'organisme par effraction cutanée ou par pénétration à travers les muqueuses respiratoire, digestive, génitale ou oculaire et aussi par voie transplacentaire. Intéressons nous à la pénétration virale au niveau cutané.

La peau est le plus grand organe du corps, elle joue un rôle protecteur de barrière entre le milieu extérieur et l'organisme. Les virus ne pénètrent pas à travers la peau en l'absence de lésions. Ce sont des parasites intracellulaires obligatoires, infectant des cellules vivantes ; les cellules mortes qui constituent la couche cornée de l'épiderme ne peuvent pas être infectées. Les cornéocytes sont des kératinocytes non viables, déshydratés, anucléés, sans organites cytoplasmiques, éliminés passivement par desquamation au même rythme que la prolifération des cellules basales. C'est donc la voie transcutanée qui autorise la pénétration virale ; des lésions préexistantes sont nécessaires (132) :

- des morsures ou griffures, lors des parties de chasse avec les rongeurs, sont des portes d'entrée pour le *cowpox* ;
- de même des morsures entre chats dans la transmission du FIV ou du FeLV ;
- des piqûres, des transfusions ;
- des incisions lors des infections expérimentales par scarification.

Une forme inhabituelle de dermatite à *calicivirus* a été décrite chez deux chats correctement vaccinés, présentés à la consultation pour anorexie et baisse de l'état général suite à une ovariectomie de routine (38). L'un présente une nécrose douloureuse de la zone d'incision chirurgicale, l'autre développe une dyspnée, une effusion pleurale et des ulcères de la langue. Des lésions pustuleuses localisées sur la zone de tonte chirurgicale sont apparues chez les deux chats, au dixième jour. Un antigène de *calicivirus* félin a été mis en évidence par immunohistochimie. Les modalités de l'infection cutanée chez ces deux chats ne peuvent être que spéculées : diffusion par voie sanguine ? Transmission depuis l'oropharynx par léchage de la suture chirurgicale ? La distribution des pustules étant limitée à la zone de tonte, la deuxième hypothèse semble la plus probable. La solution aseptique de préparation chirurgicale peut aussi être la source de virus. Ces cas représentent une forme particulière de calicivirose cutanée pustuleuse, consécutive à l'ovariectomie. On ne devrait donc pas sous estimer l'importance de la voie de transmission transcutanée pour certains virus qui habituellement empruntent une autre voie (oropharyngée pour le *calicivirus*). Cela souligne aussi l'importance de l'environnement dans la transmission des infections (infections nosocomiales).

D'autres modes originaux de transmission de la calicivirose sont impliqués. Des publications remettent en cause l'utilisation de vaccins contenant des calicivirus non inactivés. Cette possibilité est évoquée depuis plus de dix ans et semblerait liée au léchage de traces de vaccin persistant sur la peau après son administration ou à l'aérolisation de ce vaccin. Dans ces publications, l'analyse phylogénétique des souches semble indiquer que la souche isolée dans des colonies de chats présentant des symptômes respiratoires supérieurs modérés et intermittents est très proche de la souche vaccinale utilisée (118).

De même, une dermatite et stomatite ulcérate en association avec une infection herpétique sont rapportées chez trois chats. Les animaux développent des ulcères cutanés superficiels, irréguliers sur le thorax, les flancs, l'abdomen, les membres, le dos, dans les sept à huit jours après le développement des ulcères buccaux. Les trois chats avaient été hospitalisés pour ovariohystérectomie et les ulcères cutanés paraissent plus sévères lorsque les chats ont subi une tonte chirurgicale. Il est pensable d'associer les traumatismes liés à la tonte ou au stress chirurgical au développement des ulcères cutanés (85).

Les virus impliqués dans les dermatoses du chat n'utilisent pas nécessairement la peau comme porte d'entrée. Bien souvent, elle n'est pas le site initial de l'infection. La voie oronasale permet la pénétration des *herpesvirus*, des *calicivirus*, du FeLV et même du *cowpox* dans certaines conditions ; la transmission *in utero* se fait pour les *herpesvirus*, le virus de la leucose; enfin, les *coronavirus* ou l' $\alpha$ -*herpesvirus* de la maladie d'Aujeszky pénètrent par voie orale, par ingestion d'abats de porc contaminés pour ce dernier. Même s'ils ne traversent pas la peau, tous ces virus peuvent être à l'origine de lésions cutanées. Comment parviennent-ils à infecter la peau ?

Après interaction de la protéine d'attachement du virus et d'une protéine ou glycoprotéine cellulaire, suivent les étapes de pénétration et de décapsidation. La pénétration se fait par fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale (*herpesvirus*) ou par endocytose (*poxvirus*). La dégradation de la capsidite permet la libération du génome. Les *Poxviridae* sont décapsidés en deux étapes : la première fait intervenir les enzymes de l'hôte, mais la libération complète de l'ADN nécessite la participation d'une enzyme virale synthétisée après l'infection.

### 2.3 Diffusion et atteinte des organes cibles

Les virus peuvent infecter la peau par trois modalités distinctes :

- par inoculation directe : l'épiderme est le siège de la réplication virale. Les effets cytopathiques viraux sont responsables de lésions précoces, le système immunitaire peut contribuer à l'évolution de ces lésions par la réponse inflammatoire. La période d'incubation est généralement courte (quelques jours) car les lésions se développent sur le site d'inoculation. Le *cowpox* en est un exemple : il pénètre dans l'organisme par la peau lésée, siège d'une réplication locale et du développement de lésions primaires ;
- au cours d'une infection systémique : l'infection peut se généraliser, la peau est infectée secondairement pendant la phase de virémie, ceci explique que le derme soit infecté avant l'épiderme et que l'incubation soit plus longue (plusieurs semaines à quelques mois). Reprenons l'exemple de la poxvirose : la réplication virale locale est suivie d'une virémie conduisant au développement de lésions cutanées secondaires sur l'ensemble du chat, survenant plus tardivement. Les *calicivirus* infectent initialement l'oropharynx puis une virémie transitoire précède la localisation du virus dans d'autres épithéliums, notamment cutané ;

- par diffusion locale depuis un autre site d'infection : les récurrences herpétiques illustrent une propagation locale du virus à la peau après la réactivation du virus latent, en général dans le système nerveux. L'*herpesvirus* félin de type 1 utilise la voie nasale pour infecter l'animal, puis demeure latent dans le ganglion trigéminal et est réactivé après un stress pour gagner la peau, entre autres. Chez l'homme, l'*herpes simplex* et le virus varicelle zona illustrent le même schéma d'infection cutanée (97).

Lorsque la peau n'est pas le site initial d'infection, les virus peuvent l'atteindre par différentes voies de dissémination :

- la voie réticulo-histiocytaire : au niveau des tissus et des muqueuses, les virus peuvent être captés par des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, macrophages), dans lesquelles ils sont détruits. Certains virus résistent à la phagocytose et peuvent se multiplier dans ces phagocytes, qui vont servir leur dissémination dans l'organisme. Les cellules de la lignée monocyte/macrophage telles que les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires, les cellules de Langherans de la peau et des muqueuses, les cellules hépatiques de Kupffer assurent la persistance et la dissémination de certains virus. Le *coronavirus* de la PIF a un tropisme certain pour les cellules phagocytaires. La dissémination du virus depuis les muqueuses se fait grâce aux monocytes et le virus est pris en charge par les cellules phagocytaires de plusieurs tissus (foie, uvée...) à partir du courant sanguin. La présence du *coronavirus* dans les macrophages n'est pas simplement due à la phagocytose, le virus se réplique très bien dans ces cellules. Autre exemple, le FeLV qui se réplique dans les tissus lymphoïdes de l'oropharynx puis circule dans le sang dans les cellules mononuclées, atteint les cellules de la moelle osseuse, les leucocytes sanguins et les plaquettes ;
- la voie lymphatique et sanguine : après avoir traversé la barrière cutanéomuqueuse, les virus peuvent pénétrer dans les capillaires lymphatiques jusqu'aux organes lymphoïdes périphériques qui drainent la porte d'entrée. Le virus est capté et dégradé par les macrophages et les cellules dendritiques. Si le virus passe cette barrière, il rejoint le compartiment sanguin. Dans le sang et la lymphe, les virus circulent soit sous forme de particules virales libres, ou sous forme intraleucocytaire : ils peuvent infecter les lymphocytes : le FIV infecte les lymphocytes T CD4+, les monocytes ou les polynucléaires. Cette succession d'événements s'appelle la virémie primaire. Lors de la phase aiguë de certaines infections virales, se développe souvent une virémie secondaire ;
- la voie nerveuse : l'*α-herpesvirus* de la maladie d'Aujeszky pénètre dans les neurones, se propage le long des nerfs périphériques et vient se loger dans le ganglion trigéminal où il reste à l'état latent (100).

Les organes cibles qui nous intéressent dans cette thèse sont la peau mais aussi les organes lymphoïdes, sur les cellules desquels vont s'exercer les effets nocifs des virus dont nous parlons. Rappelons que pour être infectées, les cellules cutanées ou lymphoïdes doivent être sensibles et permissives au virus : c'est le cas des kératinocytes infectés par les *poxvirus*, les *herpesvirus*, les *calicivirus* et les *papillomavirus*, des fibroblastes infectés par le FeSV ou virus du sarcome félin, des lymphocytes infectés par les rétrovirus (FIV, FeLV). Ces cellules sont le siège de la multiplication virale.

## 2.4 Multiplication virale (étapes d'expression et réplication du génome viral, d'assemblage, de transcription, de traduction et de maturation)

Nous avons décrit précédemment la pénétration cellulaire du virus, sa décapsidation jusqu'à l'exposition du génome à la machinerie enzymatique cellulaire et virale. Nous allons voir maintenant comment un virus détourne cette machinerie à son profit ; la connaissance des mécanismes de multiplication virale est indispensable pour comprendre la pathogénèse des infections virales.

Deux ensembles d'événements moléculaires s'intriquent pour aboutir à la réplication des composants viraux : les informations contenues dans le génome viral sont traduites en protéines (étape de traduction), directement ou après une étape de transcription. Les génomes viraux codent pour deux grandes classes de protéines : les protéines structurales, utilisées pour la construction de nouvelles particules virales et les protéines non structurales : enzymes spécifiques qui jouent des rôles clés dans la réplication, facteurs intervenant avec le métabolisme cellulaire, protéines régulatrices. Les protéines non structurales de certains virus peuvent dicter à la cellule la synthèse de protéines nécessaires au virus aux dépens des propres synthèses protéiques de la cellule. Chez l'homme, l'infection par le virus *herpes simplex* inhibe la transcription de la majorité des gènes cellulaires, sous la dépendance de protéines virales. Les virus oncogènes (*papillomavirus*, *oncovirus* FeLV) codent pour des protéines non structurales qui stimulent la croissance cellulaire et conduisent à une prolifération incontrôlée. Certains virus inhibent le déclenchement de l'apoptose des cellules qu'ils infectent, favorisant ainsi leur propre survie. Les protéines E6 et E7 des *papillomavirus*, que nous étudions plus loin, inhibent respectivement les protéines p53 et Rb qui déclenchent l'apoptose. Les effets cytopathiques viraux sont en partie dus aux actions des protéines non structurales.

Les stratégies d'expression et de réplication sont dépendantes de la nature du génome viral (115).

- Les virus à ADN double brin utilisent de façon variable les enzymes cellulaires. Les *papillomavirus* et *herpesvirus*, qui se multiplient dans le noyau, en sont respectivement totalement ou partiellement dépendants. Les *poxvirus*, qui se multiplient dans le cytoplasme, font synthétiser un nouvel appareil enzymatique très complexe codé par leurs gènes et sont donc largement indépendants de la machinerie cellulaire. Pour certains virus, l'action des produits de la transcription virale est complexe en exerçant une autorégulation de la synthèse de leurs propres gènes. Les *herpesvirus* sont les seuls capables d'entrer dans un programme alternatif de transcription établissant une infection latente. Un groupe d'ARN messagers est transcrit, les LATs ou « Latency associated Transcripts ». Les protéines produites à partir de ces messagers bloquent la synthèse d'une protéine alpha codée par un gène très précoce et ayant une fonction de contrôle sur la transcription des gènes précoces et tardifs, alors qu'elle inhibe la transcription des gènes très précoces, jouant ainsi un rôle d'autorégulation.
- Le cycle infectieux des virus à ADN double brin peut être schématisé en deux phases : l'une précoce correspondant à la synthèse des protéines non structurales nécessaires à la réplication ; l'autre tardive au cours de laquelle les protéines structurales sont produites ;

- Les virus à ARN : une enzyme, l'ARN polymérase ARN-dépendante est l'élément constant et majeur de la synthèse de l'ARN viral génomique (réplication) et messenger (transcription) :
  - à polarité positive : le génome (simple brin) des *Caliciviridae*, *Coronaviridae* peut directement servir d'ARN messenger ; la traduction se fait directement par les ribosomes cellulaires ; le génome viral se suffit à lui-même pour amorcer l'expression des gènes viraux et faire fabriquer l'ARN polymérase ARN-dépendante qui assure sa réplication. Le génome viral en lui-même est donc infectieux ;
  - à polarité négative : la particule virale contient une ARN polymérase ARN-dépendante qui, introduite avec le génome viral, permet la première étape de transcription des ARN messagers, le génome viral isolé ne peut amorcer la réplication virale. Ces génomes ne sont pas infectieux ;
- Cas particulier des *Retroviridae* (virus à ARN : FIV, FeLV): l'ARN est d'abord transcrit en ADN par une enzyme virale, l'ADN polymérase ARN-dépendante ou transcriptase inverse contenue dans la particule virale puis intégré dans le génome cellulaire avant que ne soient transcrits les ARN messagers. La régulation de l'expression génétique des rétrovirus est complexe, nous nous y arrêtons plus loin.

La réplication du génome viral permet d'obtenir de multiples copies de l'acide nucléique utilisées pour la formation de nouveaux virus, qui résultent d'un auto-assemblage de l'acide nucléique avec les protéines de la capsid. Certains génomes viraux sont intégrés dans le génome cellulaire, cette intégration pouvant considérablement modifier le devenir de la cellule infectée.

## 2.5 Excrétion (étapes d'assemblage et de libération)

L'excrétion virale permet la transmission de l'infection à d'autres chats et à l'environnement. Les virus à tropisme cutané (*herpesvirus*, *papillomavirus*, *poxvirus*...), qui se multiplient dans les épithéliums cutanés ou muqueux, sont éliminés au niveau des lésions qu'ils provoquent : par éclatement de vésicules, par détachement de squames... D'autres virus ne provoquant pas seulement des lésions cutanées sont éliminés par les voies respiratoires, à travers la salive (HIV et FeLV), les selles (*coronavirus*), les urines, les sécrétions génitales ou encore le lait.

Les virus néosynthétisés sont libérés soit par bourgeonnement pour les virus enveloppés, soit par lyse de la cellule pour les virus nus. Pour certains, dont les *papillomavirus*, les *herpesvirus* et les *poxvirus*, l'assemblage a lieu à l'intérieur de la cellule : dans le noyau pour les premiers et dans le cytoplasme pour les derniers ; les virus néosynthétisés sont relâchés après lyse et mort cellulaire. Pour les virus enveloppés, l'acquisition de l'enveloppe se fait par bourgeonnement de la nucléocapside à travers une membrane cellulaire, nucléaire ou cytoplasmique. Les virus enveloppés dont l'assemblage se fait à la surface de la cellule, comme les rétrovirus sont libérés par bourgeonnement et les cellules restent intactes. Le bourgeonnement s'effectue au niveau de la membrane de l'appareil de Golgi pour les *Coronaviridae*. Les vésicules contenant le virion vont migrer jusqu'à la membrane cytoplasmique avec laquelle elles vont fusionner, les virus sont relargués par exocytose. Enfin, les virus peuvent également être transmis de cellule à cellule lors de contacts intercellulaires.

Les conséquences de la présence du virus et/ou de sa libération sont variables pour la cellule infectée qui peut être lysée ou bien tolérer l'infection en cohabitant avec le génome viral, ou être transformée en cellule maligne. Intéressons nous à ces conséquences et aux moyens développés à l'échelle cellulaire, tissulaire et systémique pour contrer l'infection virale.

### 3. Second acteur : l'hôte et ses réactions de défense

#### 3.1 Réaction des cellules de la peau

La peau du chat est composée de plusieurs tissus :

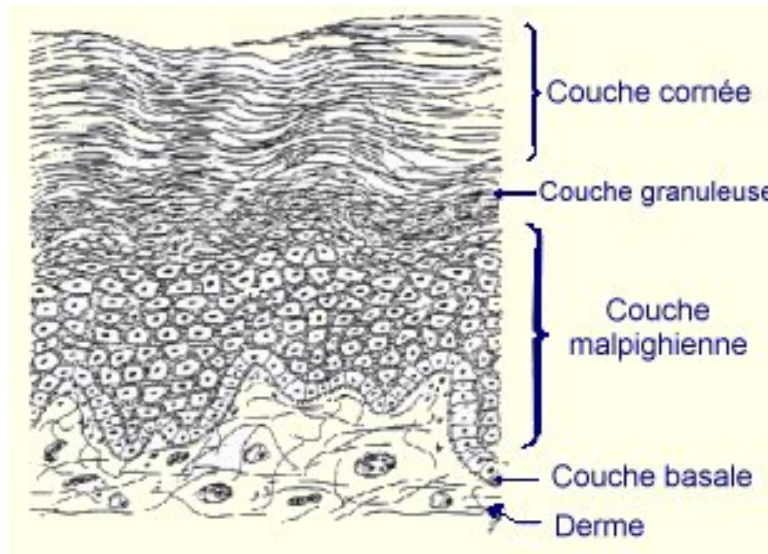
- l'épiderme, épithélium squameux stratifié kératinisé superficiel,
- recouvrant un tissu conjonctif riche en collagène, le derme,
- dans lequel sont rencontrées diverses annexes : follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares,
- enfin, un tissu adipeux profond, l'hypoderme, fait la transition entre le derme et le tissu sous cutané.

Ces différentes couches sont composées de plusieurs types cellulaires. L'épiderme se compose majoritairement de : kératinocytes mais aussi de cellules migrantes telles que les cellules de Langerhans (cibles des *papillomavirus*, *herpesvirus* et du FIV), de mélanocytes, de cellules épidermiques dendritiques et de cellules de Merkel. Les cellules les plus fréquemment cibles des virus à tropisme cutané sont les kératinocytes (cibles des *poxvirus*, *herpesvirus*, *calicivirus*, *papillomavirus*...). Elles s'organisent en quatre couches, qui sont, en partant de la jonction dermo-épidermique : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée. La différenciation des kératinocytes, la kératinisation, définit les caractéristiques des différentes assises de l'épiderme. Un virus infecte préférentiellement les kératinocytes de l'une ou l'autre de ces couches ou bien infecte un kératinocyte de l'assise basale mais la multiplication virale nécessite le passage de ce kératinocyte à un niveau supérieur de différenciation. De nombreux facteurs influencent la prolifération des kératinocytes : des facteurs activateurs d'origine exogène dont les virus, la nuit, le rayonnement ultraviolet ou endogènes : hormones, cytokines, médiateurs inflammatoires et des facteurs inhibiteurs de la multiplication, plus rares : le TGFβ.

Quant au derme, il se compose de cellules : les fibroblastes (cibles du FeSV), les macrophages (cibles des *herpesvirus*, *poxvirus*) et les mastocytes, de fibres (collagéniques et élastiques) noyées dans une matrice extracellulaire. Lors d'une infection généralisée avec atteinte secondaire de la peau, le derme est touché en premier. Le derme du chat présente une spécificité qui est le nombre important de mastocytes, sans caractère pathologique (106).

L'organisation de la peau en différentes couches est proposée de manière simplifiée sur le schéma suivant.

**Figure 1: Schéma de la structure histologique de la peau des mammifères**



Tous les composants de la peau sont des cibles potentielles pour le virus, directement ou indirectement (lors d'une infection à FIV ou FeLV, le collagène est la cible d'une hypersensibilité de type II). Les cellules cibles sont le siège de la multiplication virale dont les effets sur leur fonctionnement est souvent dévastateur : le détournement des systèmes de synthèse au profit du virus, la destruction spécifique par des molécules virales de composants essentiels pour l'homéostasie cellulaire, l'accumulation de matériel viral dans divers compartiments de la cellule infectée conduisent à des lésions irréversibles de la cellule hôte. Cependant, certains virus peuvent exercer leur action pathogène en l'absence de cycle lytique : la cellule conserve son intégrité. Enfin, les cellules peuvent être transformées. Trois schémas d'aboutissement de l'infection virale se dessinent, avec trois devenir cellulaires associés :

- **l'infection lytique productive** : les virus sont libérés au cours de la lyse cellulaire. Par exemple, l'infection des lymphocytes T CD4+ par le FIV entraîne à terme leur lyse. La souffrance cellulaire (éventuellement suivie de mort cellulaire) se traduit par des altérations morphologiques observables en microscopie optique sur des biopsies cutanées, au cours de l'examen histopathologique. Ces effets cytopathiques sont en général suffisamment typiques pour orienter le diagnostic virologique. Les inclusions virales en sont une bonne illustration : le matériel viral apparaît sous forme d'inclusions dont la morphologie, la localisation et la répartition sont évocatrices d'une famille virale. L'infection herpétique se traduit par des inclusions sphériques intranucléaires éosinophiles, qui ne représentent que le site de réplication des virus mais n'en contiennent plus. L'infection par le *cowpox* se traduit par des inclusions sphériques cytoplasmiques qui contiennent de nombreux virions, ce sont de véritables « usines à virus ». Il en existe deux types : les inclusions de type B, produites par tous les *poxvirus*, sont des zones granulaires basophiles qui se développent quatre à huit heures après l'infection et contiennent des virions à des stades variés d'assemblage et de maturation ; les inclusions de type A ne sont produites que par certains *poxvirus* dont le *cowpox*, leur détection est un critère utile au diagnostic. Ces inclusions sont fortement éosinophiles, entourées par des ribosomes et contiennent des virions matures. L'architecture des cellules se trouve modifiée lors d'une infection virale : dégénérescence

ballonisante des kératinocytes infectés par le *cowpox*, transformation des kératinocytes infectés par le *papillomavirus* félin en koilocytes (cellules à différenciation originale caractéristique de l'infection à *papillomavirus*, résultant de la dégénérescence ballonisante des kératinocytes), apparition de cellules géantes lors d'infection par le FeLV (33) ;

- l'infection persistante : la destruction cellulaire n'est pas la conclusion de toute infection virale. L'infection peut évoluer vers la persistance, épargnant un temps la cellule. Le virus peut être à l'état de latence (herpesvirus), mécanisme d'évasion à la réponse immunitaire, le génome viral reste intact et peut être réactivé à tout moment. Le virus peut aussi être engagé dans un cycle productif (lentivirus FIV) avec l'éventualité de complications ultérieures. Beaucoup de rétrovirus se répliquent sans tuer leur cellule hôte. Le virus de la leucose féline n'est pas cytopathique pour la plupart de ses cellules cibles ;
- l'infection transformante : elle induit une transformation cellulaire par l'acquisition de propriétés, par exemple de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses. C'est le cas lors d'infection des kératinocytes par le papillomavirus félin et lors d'infection des lymphocytes par le virus de la leucose. Généralement, les virus oncogènes ne synthétisent pas de nouveaux virions dans les cellules transformées bien que de telles transformations nécessitent l'expression continue de portions de génomes viraux. Par la suite, nous étudions ce type d'infection de manière plus détaillée.

### 3.2 Réaction des tissus et particularités du tissu cutané

Il n'y a pas de relations entre l'importance des effets cytopathogènes et la gravité des manifestations pathologiques qui dépendent surtout de la localisation tissulaire de l'infection.

L'infection virale a des répercussions non seulement à l'échelle de la cellule mais aussi sur l'architecture du tissu cutané. Macroscopiquement, elle entraîne des lésions dermatologiques élémentaires ; microscopiquement, plusieurs modifications s'observent à l'analyse histopathologique des biopsies cutanées. La connaissance des mécanismes de l'infection virale permet de comprendre la formation de telles lésions.

#### 3.2.1 Sémiologie dermatologique

Le plus souvent, les manifestations cutanées résultent de la dissémination du virus par voie sanguine. Au niveau du derme richement vascularisé, la présence du virus dans les cellules endothéliales induit une réponse immunitaire et inflammatoire qui est à l'origine d'une vasodilatation, se traduisant cliniquement par une macule (simple modification de la couleur de la peau, sans relief : érythème, purpura...) et d'une infiltration cellulaire sous forme de papule (lésion de petite taille, circonscrite, pleine et en relief correspondant à un épaissement de l'épiderme ou acanthose ou du derme superficiel). Lorsque l'infection atteint l'épiderme, un œdème extracellulaire associé à une infiltration de cellules mononuclées entraîne un décollement de la couche cornée et la formation d'une vésicule (élevure translucide de petite taille contenant une collection de liquide clair). Les trois stades : macule, papule et vésicule se succèdent au cours de l'infection cutanée par le *cowpox*. Les vésicules peuvent être intra-épidermiques ou sous épidermiques. Les premières peuvent se former soit par dissociation des kératinocytes entre elles, soit par dégénérescence ou nécrose des kératinocytes (dégénérescence hydropique ou ballonisante ou vacuolaire), ce dernier cas est le plus rencontré dans les viroses cutanées. Le *poxvirus* infectant les kératinocytes entraîne leur dégénérescence ballonisante, à savoir leur gonflement et leur arrondissement. Les vésicules peuvent se rompre, entraînant une érosion voire une ulcération (perte de substance profonde



intéressant le derme) dans les dermatoses ulcératives telles l'herpesvirose à *herpesvirus* de type I et la calicivirose. Des croûtes (exsudats secs à la surface de la lésion) se forment, de même que des squames (pellicules blanchâtres traduisant un épaissement de la couche cornée de l'épiderme ou hyperkératose). En cas de surinfections bactériennes, du pus s'accumule sous forme de pustules (accumulation de polynucléaires en voie de lyse et de cellules malpighiennes altérées). Des phénomènes hémorragiques au niveau cutané, sous forme de purpura (extravasation des globules rouges hors des vaisseaux dermiques), peuvent résulter d'une augmentation importante de la perméabilité vasculaire, conséquence de la libération de médiateurs vasoactifs sous l'effet de l'infection virale. Ces manifestations peuvent s'observer lors de certaines caliciviroses associées à un syndrome fièvre hémorragique.

D'autres manifestations, plus rares, sont les proliférations cornées dans le cadre de l'infection par le FeLV. La lichénification est un épaissement de la peau caractérisé par une accentuation des lignes cutanées accompagnée généralement d'une hyperpigmentation. Les végétations ou verrucosités sont des lésions en relief d'aspect tumoral, ce sont des proliférations cutanées correspondant histologiquement à une poussée hypertrophique de l'épiderme ; les verrucosités ont en plus un aspect hyperkératosique et grisâtre.

La reconnaissance et l'interprétation de ces lésions dermatologiques élémentaires primaires (érythème, purpura, macule, vésicule, pustule, papule, végétation, nodule) ou secondaires (squames, érosion, ulcération, croûte) oriente le diagnostic du type d'infection virale (2).

Certains virus, comme les *papillomavirus*, induisent au niveau de la peau du chat une prolifération cellulaire sous forme de papillomes (l'équivalent de verrues en dermatologie humaine) observés dans la papillomatose féline.

### **3.2.2 Analyse histopathologique de biopsies cutanées**

En physiopathologie, la peau peut être divisée en trois unités : épiderme, derme et tissu sous cutané, chacune répondant aux stimuli viraux selon un schéma précis. Ces unités sont interdépendantes et une infection virale met souvent en jeu derme et épiderme. L'intérêt dans cette thèse à décrire les mécanismes dermatopathologiques mis en jeu est de mieux comprendre les interactions entre les virus et la peau et leurs conséquences (149).

#### **a) Epiderme**

L'épiderme est un tissu dynamique rythmé par le processus de différenciation des kératinocytes ou kératinisation. Les moyens pour les virus d'affecter l'épiderme sont nombreux : ils peuvent concerner la cinétique des kératinocytes, leur migration transépidermique, leur différenciation, leur cohésion. Ces modifications impliquent aussi le trafic leucocytaire, les cytokines produites par les différentes cellules de l'épiderme. Ces changements peuvent affecter toutes les cellules épidermiques ou une population en particulier.

- Troubles de la cinétique des cellules épidermiques

La structure de l'épiderme repose sur un équilibre entre prolifération, différenciation et desquamation cellulaires.

Les différents troubles affectant la cinétique des kératinocytes sont regroupés dans le tableau qui suit.

**Tableau 2: Classification des troubles de la cinétique des cellules épidermiques: description des mécanismes en jeu et illustration**

<b>Réaction pathologique</b>	<b>Mécanisme mis en jeu</b>	<b>Exemple de dermatose associée</b>
<i><b>Acanthose</b></i>	Epaississement de l'épiderme dû à une prolifération exagérée des cellules épidermiques (augmentation du volume des <i>cellules basales</i> )	Dermatoses induites par des virus épidermotropes
<i><b>Atrophie</b></i>	Amincissement de l'épiderme dû au ralentissement de la cinétique des cellules épidermiques (turn over ralenti) (diminution du volume des <i>cellules basales</i> )	
<i><b>Hyperkératose</b></i>	Epaississement de la <i>couche cornée</i> dû à : * l'augmentation de la production de cornéocytes ou * la diminution de la desquamation	
<i><b>Orthohyperkératose</b></i>	<i>Couche cornée</i> qualitativement identique à la normale mais différences d'organisation de cohésion des cornéocytes	

- Troubles de la différenciation des cellules épidermiques

Les différents troubles affectant la différenciation des kératinocytes sont regroupés dans le tableau suivant.

**Tableau 3: Classification des troubles de la différenciation des cellules épidermiques: description des mécanismes mis en jeu et illustration**

Réaction pathologique	Mécanisme mis en jeu	Exemple de dermatose associée
<i>Parakératose</i>	Cornification anormale et accélérée menant à la rétention de noyaux pycnotiques des cellules épidermiques <i>Couche granuleuse</i> rudimentaire <i>Couche cornée</i> « trouée » : perte de la fonction de barrière	
<i>Dyskératose</i>	Cornification prématurée de cellules Cytoplasme éosinophile ; noyau pycnotique ; enveloppées par des filaments de kératine arrangés en agrégats périnucléaires ; perte du squelette cytoplasmique ; tendance à l'enroulement sur elles mêmes et à la perte de leur attachement aux cellules voisines  = dommages cellulaires irréversibles	Kératose actinique Carcinome squamocellulaire Conséquences de l'apoptose
<i>Apoptose</i>	Mort cellulaire individuelle dans l'épiderme due aux lymphocytes cytotoxiques	Erythème polymorphe

- Troubles de la cohérence des cellules épidermiques

La cohérence de l'épiderme résulte d'un équilibre dynamique entre formation et dissociation de contacts intercellulaires. Une lésion élémentaire, la vésicule intra-épidermique (petite cavité remplie de liquide), est le témoin d'une perturbation de cette cohésion. Le facteur déterminant sa formation peut être directement le liquide ou bien une perte de cohésion entre les cellules épidermiques et l'afflux secondaire de liquide en provenance du derme ou enfin une lyse et mort des cellules épidermiques. Ces vésicules peuvent être classées selon leur mode de formation mais aussi selon le site anatomique d'origine. En dermatologie humaine, l'infection à *herpesvirus* entraîne la formation de vésicules au niveau de la couche épineuse ; dans l'érythème polymorphe, les vésicules sont au niveau de la couche basale.

Trois schémas de formation des vésicules intra-épidermiques sont classiquement reconnus et sont présentés dans le tableau qui suit.

**Tableau 4: Classification des troubles de la cohésion des cellules épidermiques: description des mécanismes mis en jeu et illustration**

Réaction pathologique	Mécanisme mis en jeu	Exemple de dermatose associée
<i>Spongiose</i>	<p>Afflux de liquide tissulaire dans l'épiderme            Un exsudat séreux peut s'étendre depuis le derme dans l'espace intercellulaire            Les cellules ne restent en contact qu'au niveau des desmosomes, donnant un aspect d'éponge            Augmentation de l'œdème intercellulaire, lyse cellulaire, formation de microcavités : les vésicules spongiotiques            Les cellules épidermiques peuvent aussi être séparées par un afflux leucocytaire ; les deux phénomènes sont en général combinés. L'accumulation des leucocytes conduit à la formation de pustules spongiformes</p>	
<i>Acantholyse (primaire et secondaire)</i>	<p>Perte de cohésion primaire : les cellules sont intactes et métaboliquement actives (synthèse d'ADN) mais il y a disparition des desmosomes ; elles s'enroulent pour atteindre leur plus petite surface ; formation d'espaces intercellulaires et afflux de liquide du derme. Dégénérescence et mort cellulaire sont des phénomènes secondaires</p>	<p>Pemphigus (auto-anticorps contre des déterminants antigéniques des kératinocytes)             Infection virale (dans ce cas, l'acantholyse est combinée à d'autres phénomènes cellulaires tels les cellules géantes, la dégénérescence ballonisante et la cytololyse)</p>
<i>Cytolyse</i>	Dissolution cellulaire	Epidermolyse bulleuse

## b) Jonction dermo-épidermique ou JDE

La jonction dermo-épidermique est un complexe fonctionnel atteint dans de nombreux schémas pathogéniques. Elle relie derme et épiderme par un réseau d'hémidesmosomes et de fibres d'ancrage. Elle laisse passer les leucocytes, les cellules de Langherans et autres cellules migrantes.

- Troubles de la cohésion derme/épiderme

La perte de cohésion entre le derme et l'épiderme se traduit cliniquement par la formation de vésicules ayant deux origines possibles :

**Tableau 5: Classification des troubles de la cohésion entre le derme et l'épiderme: description des mécanismes mis en jeu et illustration**

Réaction pathologique	Mécanisme mis en jeu	Exemple de dermatose associée
<i>Vésicules « épidermiques »</i>	Cytolyse des cellules basales	Processus inflammatoire complexe de l'érythème polymorphe
<i>Vésicules sous épidermiques</i>	Réduction des fibres d'ancrage et augmentation de la production de collagène Production d'anticorps anti-collagène	Dermatite herpétiforme

En définitive, quelques réactions basiques entraînent une multiplicité de schémas pathogéniques au niveau cutané superficiel : épiderme et jonction dermo-épidermique: dermatite de contact, dermatite d'interface, érythème polymorphe, dermatite herpétiforme.

## c) Derme :

L'originalité du derme par rapport à l'épiderme est sa vascularisation, ce qui lui permet de jouer un rôle primordial dans de nombreux processus physiopathologiques, dont la cicatrisation. Il est souvent atteint en premier mais rarement isolément. Deux schémas se produisent : l'inflammation aiguë dans laquelle épiderme, JDE et réseau vasculaire du derme sont impliqués et l'inflammation chronique souvent confinée au compartiment périvasculaire.

L'inflammation se traduit par une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire, de l'œdème, une réduction du flot sanguin intravasculaire, une accumulation de globules rouges et une infiltration cellulaire du tissu périvasculaire. Les changements histologiques résultant sont fonction du degré de vasodilatation, d'œdème et d'infiltration cellulaire : érythème, papules, nodules... Des altérations plus lourdes se produisent lorsque le réseau vasculaire est lui-même la cible du processus inflammatoire, comme dans le cas de la vascularite nécrosante.

L'examen du derme peut révéler la présence d'une vascularite superficielle, comme dans le cas des lésions cutanées de la PIF induites par le coronavirus FIPV, un cas de vasculite associé au FeLV est également décrit. Classiquement, lors d'une vascularite, du matériel éosinophile fibrillaire et amorphe est déposé dans la paroi du vaisseau qui est infiltrée par des leucocytes et devient anucléaire et nécrotique. De la poussière nucléaire est retrouvée dans les vaisseaux et dans les tissus entourant le réseau vasculaire. Les globules rouges et le plasma affluent dans le tissu périvasculaire et ces changements donnent l'image histologique d'un « vaisseau explosé ». Plus tard, les lymphocytes et histiocytes arrivent au

fur et à mesure de la réparation tissulaire. L'infiltration de la paroi vasculaire par les immuns complexes circulants, l'activation de la cascade du complément, le relargage de facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles, la phagocytose des immuns complexes par les leucocytes et le relargage d'enzymes hydrolytiques sont autant d'étapes dans le processus pathogénique. La réaction inflammatoire chronique s'accompagne d'un infiltrat lymphocytaire en étroite relation avec la paroi vasculaire. Les changements secondaires à l'interruption du flot vasculaire sont plus ou moins prononcés : nécrose, vésicules, ulcération...

Le derme est aussi le siège d'infiltrations cellulaires, les infiltrats sont majoritairement lymphocytaires.

L'endothélium vasculaire peut aussi être le siège d'inclusions, comme dans les lésions induites par le *cytomegalovirus* en dermatologie humaine.

**Tableau 6: Classification des réactions du derme: description des mécanismes mis en jeu et illustration**

<b>Réaction pathologique</b>	<b>Mécanisme mis en jeu</b>	<b>Exemple de dermatose associée</b>
<b><i>Vasculite</i></b>	Décrit ci dessus	Vascularite à immuns complexes
<b><i>Infiltration lymphocytaire</i></b>	Formé dans des conditions inflammatoires ou prolifératives (bénignes ou malignes) <i>Derme</i> : confinés au réseau vasculaire ou diffusé dans le tissu collagénique <i>Epiderme</i> <i>Hypoderme</i> : extension possible, signe de malignité lors de lymphome Infiltrats périvasculaires, diffus ou nodulaires Infiltrats monomorphes ou polymorphes (éosinophiles, histiocytes ou autres)	Lymphome T cutané (épidermotropisme prononcé des lymphocytes)
<b><i>Infiltration leucocytaire polymorphe</i></b>	Infiltration neutrophilique (qui représente l'infiltrat inflammatoire classique des infections bactériennes aiguës)	Dermatite herpétiforme
<b><i>Réaction granulomateuse</i></b>	Granulome : prolifération et agrégation focale d'histiocytes qui rassemblés, ressemblent au tissu épithélial d'où le nom de « cellules épithélioïdes » Destruction du tissu préexistant et atrophie, fibrose ou cicatrice	

**d) Hypoderme :**

Siège de panniculite, cette unité est rarement impliquée dans les infections virales.

### **3.3 Réaction de l'organisme**

Comme lors de toute rencontre avec un élément étranger, l'organisme oppose des réactions de défense contre les virus. L'infection virale débute généralement par l'invasion d'une surface épithéliale qui précède la phase de virémie ; à partir du compartiment sanguin, chaque virus peut infecter les cellules cibles qui lui sont propres selon le type de récepteurs pour le virus qu'elles présentent à leur surface. Nous nous limitons aux cellules cutanées dans notre exposé. La réponse immunitaire met en jeu des mécanismes effecteurs efficaces, souvent bénéfiques pour l'hôte, parfois néfastes, mais toujours complexes. La première ligne de défense est assurée, entre autres, par l'interféron et les IgA (immunoglobulines de type A) sécrétatoires. Lors de la virémie, ce sont les anticorps neutralisants qui sont les plus actifs. Une fois intracellulaires, les virus sont attaqués par des mécanismes cellulaires de défense, mettant en jeu les lymphocytes T cytotoxiques, conduisant généralement à la lyse de la cellule infectée. Nous suivons la chronologie du développement de la réponse immunitaire au cours de l'infection virale.

#### **3.3.1 Mécanismes de défense non spécifiques (immédiatement disponibles mais ne visant pas un virus en particulier) ou immunité innée**

Cet aspect de la résistance du chat à l'infection virale n'implique pas de reconnaissance des antigènes viraux dans le contexte du CMH. Néanmoins, ces mécanismes ont un rôle essentiel dans le contrôle de la dissémination du virus, de façon parfois si efficace qu'ils permettent à eux seuls la protection. Ces phénomènes dépendent à la fois de la famille virale et du fond génétique.

**a) La peau, les muqueuses et leurs sécrétions**

La peau est une interface entre milieux externe et interne, cible de nombreuses infections virales. Intacte, elle constitue une barrière normalement infranchissable pour les virus. En plus d'être un obstacle mécanique, la peau combat les agents pathogènes à l'aide d'armes chimiques : sécrétions d'enzymes et autres protéines antimicrobiennes, maintien d'un certain pH.

Une réponse immunitaire locale, sous forme d'IgA sécrétatoires s'oppose de manière spécifique à l'implantation d'agents pathogènes. Ces molécules, présentes dans le sang et à la surface des muqueuses, ayant des analogies structurales avec les récepteurs cellulaires, se lient aux ligands des virus qui de ce fait ne peuvent plus se fixer à la surface des cellules et par conséquent ne peuvent plus y pénétrer pour s'y répliquer. Elles jouent un rôle antiviral important dans la mesure où la majorité des virus à tropisme cutané pénètrent dans l'hôte à travers les muqueuses et gagnent la peau secondairement. La production d'IgA étant une étape de la réponse humorale, nous anticipons sur la réponse immunitaire spécifique.

Les virus ayant réussi à pénétrer et à traverser la couche cornée sont confrontés à des effecteurs tissulaires de nature biologique : des cellules (macrophages, cellules dendritiques et cellules NK ou cellules Natural Killer), des médiateurs solubles (interférons, système du complément, autres cytokines) et réaction inflammatoire.

La peau possède un système de défense très élaboré où les différents effecteurs agissent conjointement ou successivement. Sa fonction immunologique est primordiale et en premier lieu assurée par des sentinelles à l'affût, repérant toute intrusion virale (68).

#### **b) Les phagocytes : macrophages et cellules dendritiques**

Les mécanismes internes de défense non spécifiques reposent principalement sur la phagocytose par des cellules spécialisées, dont les macrophages. Ces derniers sont disposés stratégiquement dans tout l'organisme afin d'optimiser leur rencontre avec les virions qui se propagent. Dans la peau, ils sont présents uniquement au niveau du derme. Le mécanisme de reconnaissance des virus par les macrophages, qui ne portent pas de récepteur viral spécifique, est peu connu. La nature de l'interaction virus-macrophage conditionne la dissémination virale et le développement de l'infection et dans un deuxième temps, l'induction de la réponse immunitaire spécifique. Lors de la phagocytose, phénomène actif, le virus est internalisé dans un phagosome qui fusionne avec un lysosome pour former un phagolysosome où se produit la dégradation enzymatique des particules virales. Les macrophages activés produisent de l'interféron alpha ou  $INF\alpha$  qui protège les cellules environnantes.

Des virus ont développé des mécanismes afin d'éviter la phagocytose, certains *herpesvirus* et *poxvirus*, nous le développons quand nous envisageons les stratégies d'échappement viral à la réponse de l'hôte.

Une autre activité antivirale, indirecte, est attribuée aux macrophages et à des cellules voisines, les cellules dendritiques: il s'agit d'initier l'activation de la réponse immunitaire spécifique en présentant l'antigène viral aux lymphocytes T auxiliaires (ou helper). Ces cellules sont appelées cellules présentatrices d'antigènes (68).

Les cellules de Langherans (représentant 2 à 5% des cellules de l'épiderme), jouent un rôle fondamental dans l'immunité cutanée et sont aptes à réagir à toutes sortes d'agressions, en particulier virales : FIV, *herpesvirus*, *papillomavirus*... Elles font partie de la famille des cellules dendritiques et sont localisées dans tout l'épiderme mais surtout en haut de la couche granuleuse. Elles possèdent des récepteurs de surface communs aux macrophages, le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines, au C3 et sont identifiées par l'antigène CD1a qu'elles sont les seules à présenter au niveau épidermique. Leur identification au niveau dermique ou lymphatique est plus délicate car cet antigène est présent sur les autres cellules dendritiques. Ces cellules captent les antigènes ayant pénétré dans l'épiderme, en effectuent la maturation, puis ayant gagné les ganglions lymphatiques du derme en moins de six heures, elles les présentent aux lymphocytes T. Dans le cas où l'antigène entraîne une réponse immunitaire, les lymphocytes T déclenchent la cascade immunologique. Si ce même antigène pénètre à nouveau dans l'épiderme, il sera immédiatement reconnu et la réaction immunologique sera plus rapide et plus efficace. Au cas où l'antigène aurait quand même réussi à traverser cette première ligne de défense, les macrophages du derme peuvent le détecter et l'éliminer. Ce duo est complété par les kératinocytes qui, en cas d'infection manifestent une activité de synthèse de cytokines variées, dont l'interleukine 1 ou IL-1, laquelle stimule, entre autres, l'activité des lymphocytes T.

Dans le cadre de l'infection par le FIV, la capacité des macrophages de migrer, de répliquer le virus et d'interagir avec le lymphocyte T permet de comprendre leur rôle en tant que réservoir et agent de dissémination du virus. Les cellules de Langherans expriment le CD4, le récepteur principal du FIV, et leur intervention est essentielle dans l'infection. Elles répliquent le virus et le transportent, lui ou son génome, jusqu'aux ganglions lymphatiques.



Associées aux lymphocytes T CD4+, elles se multiplient au début de l'infection, puis leur nombre décroît avec la même dynamique que celle des lymphocytes CD4+.

Revenons sur la présentation des antigènes viraux par les cellules infectées. Cette présentation constitue la première étape de l'induction de la réponse immunitaire spécifique, nous anticipons sur le paragraphe suivant. Elle dépend essentiellement de la nature de l'antigène et de son mode de pénétration dans la cellule présentatrice. Les antigènes viraux sont dégradés en peptides de quelques acides aminés. Ils peuvent être synthétisés à l'intérieur de la cellule et dans ce cas les peptides endogènes s'associent aux molécules du CMH de classe I (voie cytosolique). Les antigènes viraux peuvent provenir de l'extérieur de la cellule et être endocytés puis dégradés dans les endosomes et les lysosomes (voie des endosomes). Les peptides exogènes s'associent alors aux molécules du CMH de classe II. Les complexes peptides-molécules du CMH migrent ensuite à la surface de la cellule où ils sont présentés aux lymphocytes T effecteurs. Les peptides qui interagissent avec les molécules du CMH de classe I sont reconnus à la surface de la cellule infectée par les lymphocytes T CD8+ ; les peptides qui s'associent aux molécules du CMH de classe II sont reconnus à la surface de la cellule présentatrice par les lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Les cellules de Langherans, au sein des kératinocytes, assurent une fonction de sentinelle : elles se sensibilisent les premières au contact de nouveaux antigènes, ce qui conduit à l'élimination de l'antigène exogène ou au développement d'un phénomène pathologique en cas de stimulation chronique. En dermatologie humaine, le rôle des cellules de Langherans dans la lutte contre les infections virales a été beaucoup étudié. Prenons trois exemples de dermatoses virales humaines.

- Cellules de Langherans et virus de l'immunodéficience humaine  
Cellules cibles : lymphocytes T et cellules de Langherans

Le VIH produit une maladie infectieuse chronique évoluant sur de nombreuses années. Il se réplique dans les cellules du système immunitaire exprimant son principal récepteur spécifique, la molécule CD4 : lymphocytes T CD4+, monocytes et macrophages, microglie et cellules dendritiques dont les cellules de Langherans. Après son entrée dans l'organisme, le VIH gagne par voie sanguine ou lymphatique les ganglions où il infecte de nouvelles cellules CD4+, avec production intense de particules virales. Après la phase de primo-infection survient une phase asymptomatique au cours de laquelle les lymphocytes T CD4+ sont détruits, ce qui affaiblit l'efficacité des réactions cytotoxiques. L'interaction des cellules de Langherans semble primordiale dans l'infection par le VIH, tant au niveau de l'épiderme que des muqueuses orales ou génitales. Dans l'épiderme normal de sujets séropositifs, on constate une réduction du nombre de cellules de Langherans. On observe des bourgeonnements viraux à la surface de ces cellules isolées de peau saine et une réduction de la densité d'expression des antigènes CD4 sur leur membrane. La réplication du VIH dans les cellules dendritiques dépend de l'association de ces cellules avec les lymphocytes T CD4+/mémoire. D'une manière générale, l'infection de la peau par le VIH entraîne, dans les stades précoces de la maladie, une augmentation du nombre de cellules de Langherans puis souvent une forte réduction de leur nombre dans les stades avancés, liés à la diminution des lymphocytes T CD4. Les cellules de Langherans épidermiques isolées de sujets sains peuvent fixer les molécules gp120 et gp160 du VIH sur un site membranaire différent du récepteur CD4. Le virus peut se fixer et pénétrer à l'intérieur de la cellule par endocytose. Ces cellules sont sensibles au VIH, indépendamment de l'intégrité de la molécule CD4, et produisent des particules virales mûres et des bourgeonnements sur leur membrane plasmique. Les précurseurs de ces cellules sont aussi les cibles du VIH mais la réplication virale n'est

possible qu'après induction de la différenciation cellulaire. Plusieurs molécules pourraient être impliquées dans la pénétration du VIH dans les cellules de Langherans. Les expériences *in vivo* chez l'animal ont permis de suivre le début de l'infection et l'évolution de la maladie. Un modèle particulièrement intéressant, proche de ce qui se passe chez l'homme, est celui du chat qui peut être infecté par le virus de l'immunodéficience féline FIV. L'infection des cellules de Langherans épidermiques du chat a été obtenue après inoculation de l'animal par le FIV ou, *in vitro*, à partir de cellules de Langherans normales isolées de l'épiderme du chat (32).

- Cellules de Langherans et papillomavirus  
Cellules cibles : cellules épithéliales

Dans les infections à HPV, *papillomavirus* humain, les proliférations cutanées et muqueuses sont le plus souvent bénignes et peuvent persister longtemps mais, généralement, régressent spontanément avec ou sans traitement. Le virus se multiplie dans les cellules épithéliales. Selon l'hypothèse la plus vraisemblable, il pénètre dans la couche basale par suite de microlésions et commence à s'y répliquer ; la maturation des particules virales a lieu dans les couches intermédiaires et leur libération se fait dans les couches supérieures. Certaines lésions peuvent évoluer vers la pré malignité et la malignité. Les lésions à HPV se caractérisent par la présence d'une réaction d'immunité cellulaire locale plus ou moins intense selon leur localisation, leur ancienneté ou leur degré de malignité et en fonction de l'état immunitaire de l'hôte. Dans ces lésions, les cellules de Langherans jouent un rôle prépondérant dans la défense de l'hôte contre l'infection et dans l'évolution des cellules infectées vers la cancérisation. Dans les proliférations bénignes cutanées et persistantes, la réaction inflammatoire est, le plus souvent, faible au niveau cutané. Chez les immunodéprimés, l'infiltrat cutané est généralement réduit. Toutes les lésions contiennent des lymphocytes T CD4+ et CD8+, de rares cellules de Langherans et des cellules NK. Il n'y a pas de prédominance d'un sous-type lymphocytaire dans les lésions cutanées. Dans la plupart des cas, le nombre de cellules de Langherans diminue considérablement. Elles peuvent surexprimer certains antigènes tels le CD4 mais ni particule virale, ni antigène viral n'ont été identifiés dans ces cellules. Dans les lésions cutanées en voie de régression, l'infiltrat inflammatoire est intense et l'on observe parfois l'apposition des lymphocytes T et des cellules de Langherans.

Dans les tumeurs cutanées à HPV (carcinomes basocellulaire ou spinocellulaire), le nombre de cellules de Langherans dans l'épithélium périlésionnel est très variable.

Les altérations phénotypiques des cellules de Langherans des lésions épithéliales bénignes ou cancéreuses à HPV semblent directement liées aux remaniements importants de leur environnement qui peuvent contribuer à leur migration dans le stroma et les ganglions. Sous l'effet de l'infection, les cellules subissent des changements d'expression des principaux marqueurs de différenciation et une surexpression, surtout dans les lignées cancéreuses, de certains oncogènes cellulaires. En se liant aux oncogènes viraux, les produits des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent influencer cycle cellulaire et transcription virale. Dans le processus de cancérisation, de nombreux cofacteurs peuvent intervenir pour modifier le rôle de sentinelle des cellules de Langherans. La déplétion de l'épiderme en cellules de Langherans est directement responsable d'un déficit immunitaire local et accompagne souvent un phénomène de tolérance (32).

- Cellules de Langherans et herpesvirus  
Cellules cibles : cellules épithéliales

Les virus *herpes simplex*, HSV1 et HSV2 sont responsables d'infections qui surviennent chez l'enfant au niveau de la peau ou des muqueuses orales ou génitales puis réapparaissent chez l'adulte au même endroit que l'infection primaire. Ces virus induisent des vésicules intra-épithéliales contenant beaucoup de virions, des débris cellulaires, des cellules géantes multinuclées et des cellules inflammatoires. La réaction locale constituée de macrophages, cellule de Langherans, cellules NK et de lymphocytes T joue un rôle primordial pour éliminer les cellules infectées ou laisser persister le virus. Au début de l'infection, la densité des cellules de Langherans augmente au site d'agression, elles synthétisent de l'IL1 et du TNF $\alpha$  ou facteur de nécrose des tumeurs de type alpha. Le mécanisme de latence a été bien défini : le virus HSV infecte les cellules épithéliales ; quand la particule virale a perdu son enveloppe, le génome entouré de sa capsidie peut remonter le long de l'axone jusqu'au noyau du neurone localisé dans le ganglion sensitif où il reste à l'état latent sans se multiplier. Dans ce cas, les lymphocytes T n'ont pas accès aux antigènes viraux car ils ne sont pas produits. Lorsque le neurone est activé par certains stimulus, protéines et particules virales sont alors produites et ces dernières quittent le neurone par les dendrites jusqu'aux cellules épithéliales qui sont alors réinfectées.

Le virus HSV1 se fixe à la surface des cellules de Langherans puis est phagocyté et transporté rapidement dans les ganglions pour induire les réponses des lymphocytes T. Sous l'effet de l'infection par le HSV, les cellules de Langherans produisent de l'IL1 et du TNF $\alpha$ . On n'a jamais trouvé de HPV dans les cellules de Langherans, on ignore qu'elles en sont les cellules réservoirs potentielles (32).

L'environnement des cellules de Langherans joue un rôle fondamental dans la défense de l'organisme contre l'infection par la présence de molécules membranaires, de récepteurs d'Ig, de molécules accessoires et de signaux divers, la production de cytokines par les cellules épithéliales ou inflammatoires. La disparition locale des cellules de Langherans au cours des trois infections précédemment décrites semble liée aux modifications subies par ces cellules et reste encore inexpliquée.

### c) Les cellules Natural Killer

Au début des années 80, la mise en évidence d'une population leucocytaire originale, les cellules NK, capables de détruire *in vitro* des cellules infectées par des virus, a soulevé un grand intérêt en tant qu'effectrices potentielles de l'immunité virale non spécifique. C'est un groupe hétérogène de grands lymphocytes à granulations, portant à leur surface des molécules qui leur sont propres et possédant un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. Bien qu'elles constituent un faible pourcentage de cellules lymphoïdes du sang périphérique, elles ont été proposées comme un mécanisme primaire et immédiat. Elles sont capables de détruire des cellules infectées (mais aussi des cellules tumorales) en l'absence d'addition d'anticorps spécifiques, à travers des mécanismes de reconnaissance encore largement incompris, non restreints par le CMH et sans générer de cellules mémoires. La lyse est directe et se fait par contact entre la cellule effectrice et la cellule infectée. Leur cytotoxicité peut être augmentée *in vitro* par les interférons mais aussi par l'IL2, et augmente précocement au cours des infections puis s'atténue lors de l'apparition des lymphocytes T cytotoxiques fonctionnels. Ces propriétés font des cellules NK d'excellents candidats comme cellules effectrices précoces contrôlant les infections virales. Il a été montré qu'elles interviennent pour contrôler les infections à *herpesvirus*. Il est désormais reconnu que les cellules NK ont un potentiel

sécrétoire important de cytokines, dont l'INF $\gamma$  ou interféron gamma, que cette sécrétion peut réguler les interactions cellulaires multiples qui contrôlent les infections virales (143).

#### d) Les interférons

Le phénomène d'interférence virale a été décrit il y a une cinquantaine d'années, un animal infecté par un virus est capable de résister à un second virus non apparenté au premier. L'interféron est une glycoprotéine synthétisée dans les cellules peu de temps après l'infection virale, il confère aux cellules un état de résistance aux infections virales. Il est spécifique d'espèce (19). Il en existe quatre types :

- L'interféron alpha, INF $\alpha$  (représenté par de nombreux gènes et pseudo gènes) : produit par différentes sous-populations lymphocytaires dont l'activation varie selon le type de virus (population rare : probablement des cellules dendritiques circulantes ; monocytes ; lymphocytes B ; fibroblastes...); son rôle est essentiel dans les phénomènes de résistance naturelle aux infections virales ;
- L'interféron bêta, INF $\beta$  (représenté par un seul gène) : produit par de nombreux types cellulaires (fibroblastique, épithélial et endothélial), son induction dépend de la présence d'ARN bicaténaire viral et nécessite la pénétration dans la cellule du virus ;
- L'interféron kappa, INF $\kappa$ ;
- L'interféron oméga, INF $\omega$  (représenté par plusieurs gènes et pseudogènes) et l'interféron gamma, INF $\gamma$  (représenté par un gène unique) : produit par les lymphocytes T (CD4 ou CD8) en réponse à certains mitogènes ou à des antigènes, il peut être considéré comme une véritable lymphokine ; il est aussi produit par les cellules NK spécifiquement stimulées par l'IL2 ; son rôle est avant tout immunorégulateur.

Les interférons sont regroupés en deux classes selon l'homologie de leurs séquences nucléotidiques : la classe I (interférons alpha, bêta, oméga) et la classe II (interféron gamma).

Le caractère infectieux du virus n'est pas le facteur indispensable à l'induction de la synthèse d'interférons, un virus inactivé pouvant induire celle-ci ; c'est l'ARN viral qui semble induire la synthèse d'interférons à partir de gènes contrôlés par plusieurs facteurs protéiques. Les INF $\alpha$  sont essentiellement induits par l'infection virale contrairement à l'INF $\gamma$  décelé dans plusieurs maladies infectieuses. Au cours d'une infection aiguë, l'interféronémie alpha est toujours précoce, contemporaine des premiers signes d'inflammation, de courte durée ; au cours des infections chroniques, l'existence d'une interféronémie est variable selon le virus, elle est présente dans des infections virales associées à un déficit immunitaire.

Décrivons brièvement le mécanisme de l'activité antivirale des interférons. Après fixation au récepteur sur la membrane cellulaire, l'interféron induit dans la cellule la synthèse d'une protéine kinase empêchant l'initiation de la synthèse des chaînes peptidiques virales. Parallèlement, l'interféron induit la synthèse d'une endonucléase d'origine cellulaire, capable de dégrader les ARN messagers viraux. Les interférons ne peuvent pas inactiver directement les virus ou même bloquer l'entrée des particules virales dans la cellule, ils agissent sur le cycle de réplication virale par l'intermédiaire de la cellule.

Les interférons sont pléiotropes, ils possèdent de nombreux rôles biologiques : augmentation de la cytotoxicité des cellules NK, effet antitumoral (effet inhibiteur de l'expression de différents oncogènes), dont le mécanisme reste flou. L'INF $\gamma$  possède un rôle immunologique qui lui est propre : il favorise l'effet antiviral spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et II à

la surface des cellules infectées par le virus. La présentation correcte des antigènes viraux à la surface des cellules infectées permet leur lyse par les lymphocytes T cytotoxiques.

La base de la résistance naturelle serait la faible permmissivité des cellules individuelles à la réplication virale. Cette résistance semble dépendante de l'interféron : sa production, très précoce au cours de l'infection, agit très rapidement sur toutes les cellules de l'organisme et y diminue la permmissivité à l'infection virale. Le contrôle génétique du phénomène de résistance naturelle porte plus sur la sensibilité aux effets antiviraux de l'interféron que sur sa production. Une étude menée en immunologie humaine, s'appuyant sur le modèle expérimental de l'hépatite murine induite par le MHV3 (virus de l'hépatite murine) montre qu'une production permanente d'interférons existe, mais très faible au point d'être indétectable, et qu'elle a probablement un rôle important dans le contrôle homéostatique de diverses fonctions cellulaires, en particulier la résistance individuelle des cellules à la réplication virale et l'état d'activation des macrophages (68).

L'action de l'interféron constitue un moyen de défense naturelle efficace et rapide contre l'infection virale.

#### e) Le complément

Le complément est un ensemble de protéines enzymatiques sériques, inactives, s'auto-activant en cascade après stimulation exogène, complétant la réponse immunitaire. De nombreux virus sont capables d'activer directement le complément, en l'absence d'anticorps : c'est la voie alterne. Néanmoins, les complexes immuns jouent un rôle important dans la stimulation du complément : c'est la voie classique. Voici quelques exemples de participation du complément à la lutte antivirale dans le cadre des défenses naturelles :

- C3a et C5a induisent une réaction inflammatoire locale grâce à une activité histamine-like (vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire) et chimiotactique (recrutement et activation) envers les polynucléaires et les macrophages ;
- C3b se dépose sur les virions ou les cellules infectées entraînant leur liaison au récepteur C3b des macrophages et favorisant leur phagocytose : c'est l'opsonisation ;
- C5-9b est un complexe d'attaque des membranes capable de s'insérer et de perforer les bicouches lipidiques provoquant la lyse des cellules infectées et la perte du pouvoir infectieux des virions par dégradation de leur enveloppe.

Le fait que de multiples virus enveloppés (*herpesvirus*, FIV...) soient capables d'activer la voie alterne est maintenant bien établi, mais il semble que la lyse cellulaire qui en découle soit plus efficace en présence d'anticorps (68).

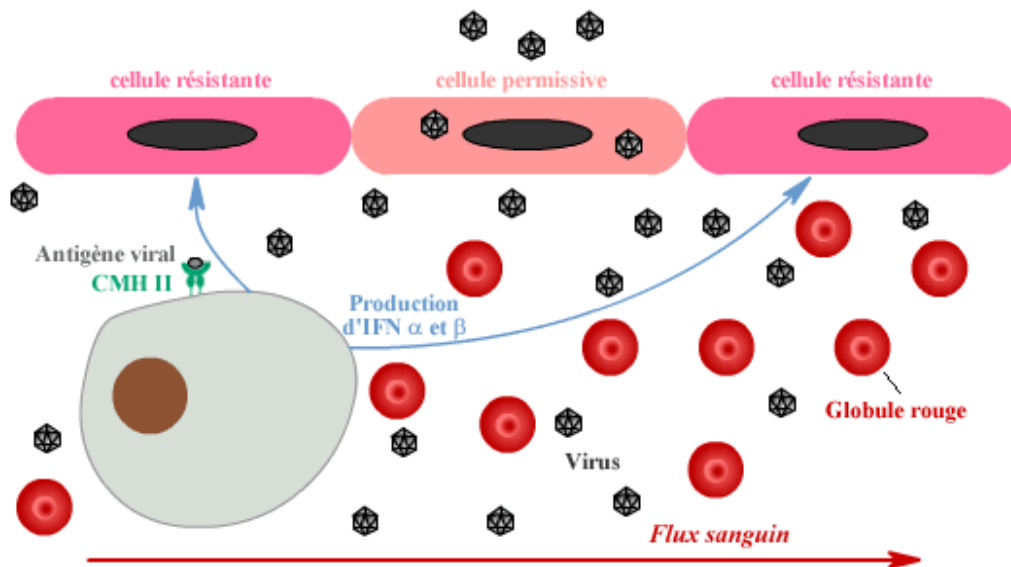
#### f) La réaction inflammatoire

Deux phénomènes générés au cours de la réaction inflammatoire ont un effet antiviral : la fièvre et la chute du pH.

La figure suivante schématise l'immunité naturelle, au stade d'une virémie. Les particules virales ne peuvent atteindre leur organe cible qu'après avoir traversé une barrière anatomique et fonctionnelle constituée de cellules endothéliales. Le degré de permmissivité des cellules à la réplication virale est déterminé génétiquement, en fonction de la capacité des cellules à répondre à l'INF $\alpha$  ou à l'INF $\beta$  par la transcription de protéines antivirales.

Des cellules « nulles » (non T, non B, non adhérentes, et sans marqueur spécifique connu, mais porteuses d'antigènes CMH II) sont responsables de l'essentiel de la production d'INF $\alpha$  et  $\beta$  après stimulation par les particules virales, et régulent ce type d'immunité dite « naturelle ».

**Figure 2: Représentation schématique de l'immunité naturelle (extrait de (143))**



On admet que la mise en jeu des défenses naturelles suffit le plus souvent à inhiber le développement de l'infection virale. Indépendamment du devenir de cette dernière, une réponse immunitaire spécifique est induite simultanément. Elle donne naissance, après un délai de quelques jours, à des effecteurs antiviraux qui compensent, le cas échéant et de façon très efficace, l'insuffisance des défenses naturelles, et génère toujours une mémoire immunologique.

### 3.3.2 Mécanismes de défense spécifiques (plus spécialisés, spécifiquement dirigés contre le virus en cause, nécessitant un temps d'induction)

Les virus confrontent le système immunitaire de deux façons très différentes : soit comme antigènes particuliers reconnus par les anticorps (qui peuvent aussi interférer avec l'infectiosité du virion), soit sous forme de cellules infectées exprimant de nouveaux antigènes membranaires. Dans ce cas, la situation est voisine de celle de l'immunologie des tumeurs, avec toutefois une différence considérable : les antigènes présentés sont étrangers. Le type d'effecteurs mis en jeu dépend de la nature de l'immunogène : réponse humorale et cellulaire pour du virus vivant, réponse essentiellement humorale pour du virus inactivé ou des protéines virales.

La réponse spécifique met en jeu deux classes majeures de lymphocytes, les LT et LB. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Les LT subissent une maturation en différentes sous-classes qui se distinguent à la fois par des marqueurs phénotypiques de surface (classes de différenciation CD), et par leur fonction. Les sous-classes fonctionnelles majeures de LT sont :

- Les LT auxiliaires ou helper LTA, CD4+, qui stimulent et induisent la maturation des autres LT et des LB en libérant différents facteurs appelés lymphokines ;

- Les LT cytotoxiques LTC, CD8+ qui lysent les cellules infectées ;
- Les LT suppresseurs, CD8+, qui diminuent l'activité fonctionnelle des autres lymphocytes.

La clé de la spécificité immunologique est liée au fait que chaque LT ou LB possède un récepteur de surface, respectivement le TCR et le BCR capable de se lier de façon spécifique à un épitope, cette liaison conduisant à l'expansion clonale du lymphocyte spécifique.

#### a) Réponse à médiation humorale : lymphocytes B, plasmocytes, anticorps, cytokines

Le rôle des anticorps dans la défense antivirale, longtemps considéré comme majeur, est apparu moins prépondérant ces dernières années. Dans la majorité des infections virales, seule l'immunité cellulaire est responsable de l'éradication définitive de l'agent infectieux, les anticorps n'ayant que peu ou pas de rôle curateur (ils apparaissent trop tard pour jouer un rôle protecteur dans les infections primaires). Leur action préventive dans la défense antivirale est cependant bien établie (effet immunisant).

Il faut nuancer l'importance de ce versant de l'immunité antivirale : d'une part, nous avons tendance à oublier que l'on ne peut pas raisonner sur les infections virales en général mais qu'il faut analyser le rôle de chaque effecteur du système immunitaire pour chaque famille de virus considérée. Il apparaît que les anticorps jouent un rôle mineur dans le contrôle des infections à *herpesvirus* ou rétrovirus, par exemple, alors que leur production est essentielle pour prévenir et guérir les infections à *picornavirus*, *poripoxvirus* et *flavivirus*. D'autre part, il existe une confusion entre l'immunité de prévention où les anticorps jouent souvent un rôle capital et l'immunité de guérison où l'immunité à médiation lymphocytaire T devient prédominante. Les deux types d'immunité sont étroitement intriqués : l'effet protecteur des anticorps peut s'exercer à travers ou en association avec des phénomènes cellulaires, et la production même d'anticorps antiviraux (effet helper) est toujours thymo-dépendante, ce qui souligne l'un des grands rôles des lymphocytes CD4+ dans les défenses antivirales. Il est bien connu que la production d'anticorps antiviraux est T-dépendante, comme celle de la grande majorité des protéines, quelque soit leur origine. La différenciation terminale des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps est absolument dépendante de la collaboration avec les LTA (« phénomène de cross help ») qui ont un rôle critique, bien qu'indirect, dans la protection antivirale. Les lymphocytes B sont caractérisés par la présence à leur surface de récepteurs pour le C3b, pour le fragment Fc des immunoglobulines et surtout, pour l'antigène. Lors de la liaison de ce dernier avec le clone spécifique de lymphocytes B, l'antigène viral complexé au BCR est internalisé, apprêté et présenté au LTA en association avec les molécules de CMH de classe II. Le signal d'aide approprié du LTA favorise l'expansion clonale du lymphocyte B primé et sa différenciation en plasmocyte sécréteur d'anticorps. Les anticorps sériques sont, au début de l'infection, des IgM qui cèdent la place après quelques jours à des IgG tandis que les IgA protègent très efficacement les muqueuses. L'expansion clonale des lymphocytes B s'accompagne également d'une différenciation en lymphocytes B mémoire à longue vie.

Les anticorps spécifiques ne peuvent pas éradiquer les virus à l'intérieur des cellules infectées, ils ne peuvent donc agir seuls dans le processus de guérison d'une maladie virale établie. C'est avant tout pendant la phase de virémie, permettant la dissémination du virus depuis le site primaire d'infection que les anticorps agissent. Leur rôle paraît plus modeste dans la protection de la peau elle-même. Ceci permet d'envisager que les anticorps n'agissent pas seuls. Il est probable qu'ils neutralisent les particules virales dès qu'elles sont libérées par

les cellules infectées, alors que l'interféron diminue la permissivité à la réplication virales des cellules non infectées.

L'action protectrice des anticorps peut être due à la neutralisation du pouvoir infectant des virions. Le cas de figure le plus simple est une inhibition par l'anticorps spécifique de l'attachement de la particule virale à son récepteur cellulaire, prévenant la pénétration virale. Pour d'autres virus, l'inhibition de l'attachement n'est pas seul en cause puisque des événements postérieurs à l'entrée du virus, et dépendant notamment du pH intracellulaire, peuvent moduler les propriétés neutralisantes des anticorps.

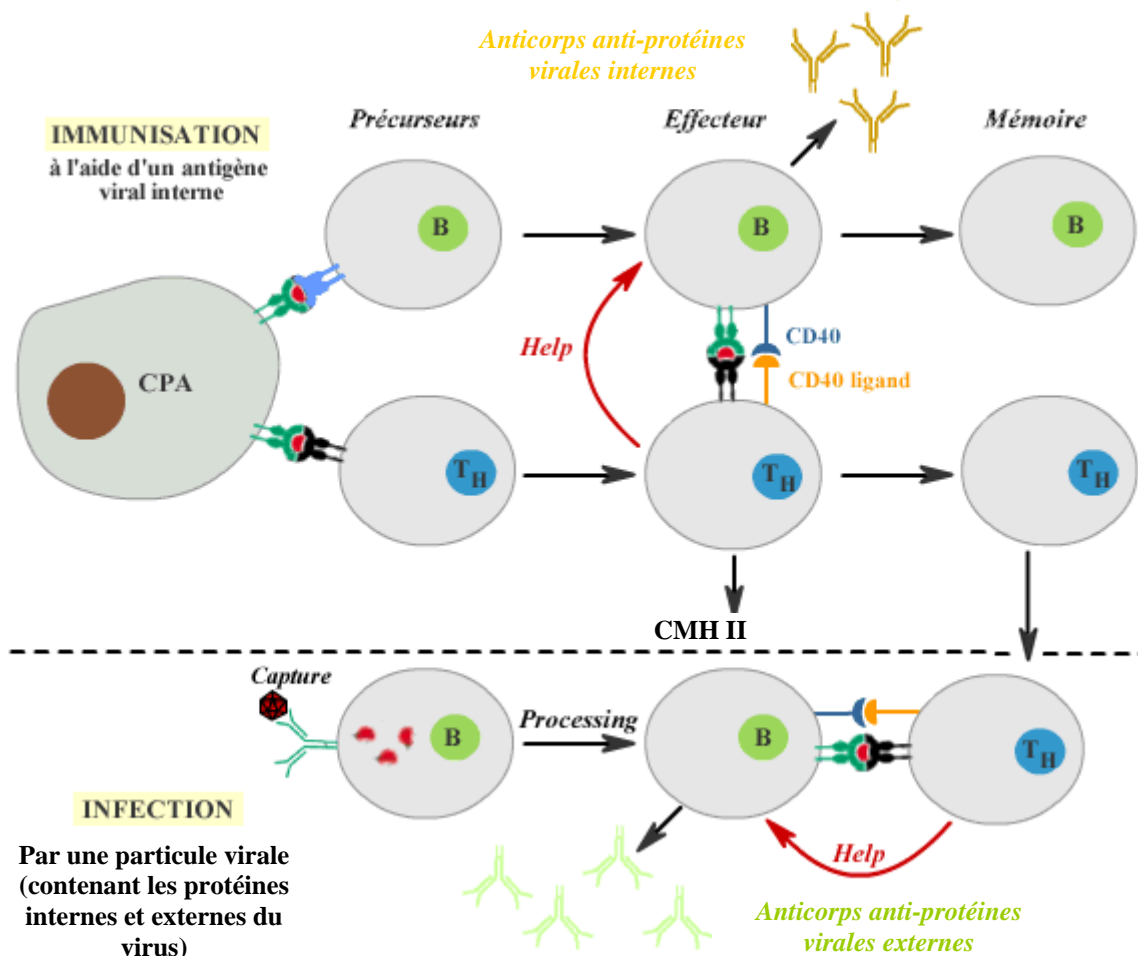
Certains anticorps cytotoxiques peuvent entraîner une lyse de l'enveloppe virale par l'intermédiaire de l'activation du complément. Par leur pouvoir opsonisant, les anticorps peuvent faciliter la phagocytose des virus par les polynucléaires et les macrophages. Certains (ceux dirigés contre les néo-antigènes viraux exprimés à la surface des cellules) entraînent une destruction des cellules infectées par le phénomène d'ADCC ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, ce phénomène a été démontré pour un grand nombre de virus, en particulier des rétrovirus et des *herpesvirus*. L'anticorps assure la reconnaissance spécifique d'un antigène viral sur la membrane de la cellule infectée et la liaison à une cellule cytotoxique par l'intermédiaire des récepteurs Fc. Dans certaines situations, les anticorps, apparaissant après une infection virale, peuvent entraîner une aggravation des lésions cellulaires provoquées par le virus et même, dans certains cas, provoquer directement les lésions, alors que les virus ne présentent pas d'effet cytopathogène propre. Une autre action nocive des anticorps est liée à l'action de complexes immuns solubles circulants. Ces complexes virus-anticorps peuvent être à l'origine de maladies auto-immunes. Enfin, un effet paradoxal des anticorps antiviraux est le rôle « bloquant » qu'ils jouent en empêchant l'action cytotoxique des lymphocytes T.

Le rôle protecteur des anticorps dans la défense antivirale apparaît primordial dans la prévention et la neutralisation du pouvoir infectieux des virions aux sites de primo-infection. Au stade d'infection virale disséminée, le rôle curateur apparaît moins important que celui de l'immunité cellulaire. Il peut, par des mécanismes de coopération, faciliter l'élimination des virions par les cellules du système immunitaire.

La figure qui suit illustre le phénomène de « cross help ». Au cours d'une immunisation primaire, les lymphocytes T et B reconnaissent un large répertoire d'antigènes viraux présentés par les cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T développent une mémoire spécifique vis-à-vis des antigènes internes du virus. Lors d'une infection par un virus dont les antigènes externes se sont modifiés mais dont les antigènes internes restent inchangés, les lymphocytes T CD4 à mémoire vont collaborer avec les lymphocytes B qui ont reconnu le nouveau sérotype viral. Ces lymphocytes B jouent un double rôle : ils produisent des anticorps contre les antigènes externes du nouveau sérotype et ils capturent les particules virales grâce à leurs immunoglobulines de membrane et présentent l'ensemble des épitopes potentiels du virus, dont les épitopes internes, dans le contexte CMH II aux lymphocytes CD4. Cette reconnaissance intrastructurale différentielle permet à un lymphocyte T helper spécifique d'épitopes viraux conservés de collaborer avec des lymphocytes B producteurs d'anticorps contre des épitopes de l'enveloppe virale, souvent protecteurs.



Figure 3: Représentation schématique du phénomène de "cross help" (d'après (143))



#### b) Réponse à médiation cellulaire : lymphocytes T, complément

Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire paraît primordial dans les mécanismes de défense antivirale ; l'évolution d'une dermatose viro-induite est plus sévère en cas de déficit immunitaire atteignant les lymphocytes T, dans des conditions où le transfert passif d'anticorps spécifiques ne modifie pas, ou très peu, l'évolution de la maladie. Il reste à comprendre comment les lymphocytes T exercent ce contrôle direct, indépendamment des anticorps et donc de la fonction helper.

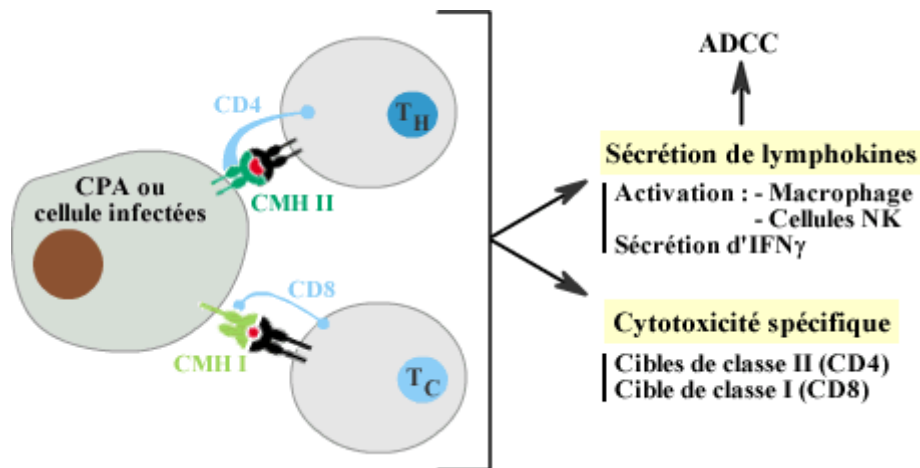
Rappelons que l'antigène viral est exprimé à la surface des cellules infectées qui deviennent la cible des lymphocytes cytotoxiques LTC sensibilisés à cet antigène. Cet effet cytotoxique ne se manifeste qu'à l'égard des cellules cibles exprimant, outre l'antigène viral, les mêmes antigènes CMH que les lymphocytes effecteurs (phénomène de restriction par le CMH).

Ces lymphocytes sensibilisés par les antigènes viraux produisent des lymphokines et de l'INF $\gamma$  qui stimulent les monocytes et les macrophages, favorisent leur cytotoxicité non spécifique à l'égard des virus, augmentent leur production d'INF $\alpha$  et renforcent les moyens non spécifiques de défense antivirale.

La reconnaissance de l'antigène par les cellules T CD4+ sous forme de peptide présenté par une molécule de CMH de classe II permet l'activation de ces cellules et leur expansion clonale avec stimulation autocrine et paracrine par synthèse d'IL2. En sécrétant une grande variété de lymphokines, les LTA induisent la réaction d'hypersensibilité retardée, les lymphocytes B se multiplient et se différencient en cellules synthétisant les anticorps et les LTC font l'acquisition de leur fonction effectrice. Les LTC doivent éliminer les cellules infectées inaccessibles aux anticorps. Ce sont des cellules de phénotype CD8+ spécifiques de l'antigène qui reconnaissent le peptide antigénique associé aux molécules du CMH de classe I grâce à leur récepteur T. Ils prennent la relève des NK. Leur activité lytique est exercée par contact direct entre la cellule effectrice et la cellule cible qui subit soit une lyse osmotique lors du mécanisme de nécrose, soit une fragmentation de son ADN lors du mécanisme d'apoptose. Grâce à la lyse des cellules infectées avant la formation ou le relargage de nouveaux virions, ces cellules préviennent la diffusion et la réplication virale. L'efficacité de ce moyen de défense est souvent exacerbée par le fait que la réponse LTC majeure soit dirigée contre des protéines non structurales exprimées très précocement au cours du cycle de multiplication, conduisant à la lyse cellulaire avant l'assemblage des constituants viraux néosynthétisés. La reconnaissance des transcrits précoces par les LTC représente le seul moyen dont dispose l'hôte pour éradiquer une infection persistante ou latente dans lesquelles l'expression virale se limite à celle de gènes précoces. Il existe vraisemblablement une balance entre la protection par les LTC et un effet délétère de ces mêmes cellules lorsque le nombre de cellules cibles détruites est trop important ou bien lorsqu'elles présentent des fonctions vitales. Notons qu'après stimulation antigénique itérative, les LTA se différencient en cellules Th1 et Th2, définies en fonction du profil des cytokines qu'ils synthétisent. La réponse Th1, caractérisée par la production d'IL2, TNF $\alpha$ , IL10, IL13 est indispensable à la destruction d'agents infectieux intracellulaires ; la réponse Th2 stimule la synthèse d'anticorps et s'oppose à la synthèse d'INF $\alpha$ . Le glissement du profil des cytokines du type Th1 vers Th2 est incriminé dans l'étiologie de la dysrégulation immunitaire observée au cours du sida.

La figure suivante schématise les mécanismes de l'immunité spécifique à médiation cellulaire. Les lymphocytes T reconnaissent dans le contexte respectivement du CMH II pour les lymphocytes CD4 et du CMH I pour les lymphocytes CD8, des peptides viraux après leur maturation par les cellules présentatrices d'antigènes ou les cellules infectées. Cette stimulation induit deux fonctions : la sécrétion de lymphokines, dont l'INF $\gamma$ , qui active les macrophages et induit la transcription et l'expression membranaire des antigènes de CMH, en particulier de classe II. Les macrophages peuvent ainsi restreindre la réplication virale et mieux présenter les épitopes viraux aux lymphocytes CD4. Les cellules non immunocompétentes deviennent de meilleures cibles pour les cellules cytotoxiques, qui peuvent exprimer leur potentiel de reconnaissance de classe I (CD8) et II (CD4). Les cellules cytotoxiques ont le potentiel de lyser les cellules infectées et ainsi de diminuer la dissémination virale, pourvu qu'elles y reconnaissent des antigènes viraux exprimés précocement, avant le stade de l'assemblage des virions.

Figure 4: Représentation schématique de l'immunité à médiation cellulaire (extrait de (143))



Nous avons proposé une chronologie simplifiée de la réponse immunitaire antivirale. Trois mécanismes effecteurs fondamentaux assurent la défense antivirale: l'effet des différents interférons, la neutralisation du pouvoir infectieux des virions et la lyse des cellules infectées. La portée et le délai d'intervention diffèrent selon l'effecteur en cause : l'activité NK est maximale dès le deuxième jour post-infection, le titre d'INF $\alpha$  évolue parallèlement au titre viral, l'activation des LTC atteint son maximum vers le septième jour et le titre maximal des anticorps est observé entre les deuxième et troisième semaines. La liste des mécanismes effecteurs potentiels de l'immunité antivirale est importante, chaque maladie virale représente une situation de relation hôte-virus originale, réglée autant par les particularités du génome viral et sa stratégie de réplication que par les capacités de réponse de l'hôte.

#### 4. Bilan des différents types d'infections virales cutanées

La grande variété et la subtilité des diverses situations de relation chat-virus nous invitent à classer les différentes infections cutanées selon la durée de multiplication virale dans l'organisme (132). Nous distinguons :

##### 4.1 Les infections aiguës

Après pénétration dans l'organisme, le virus se multiplie et induit une réponse du système immunitaire l'éliminant définitivement; l'infection virale est transitoire. En considérant les processus de diffusion du virus, l'infection peut être :

- localisée : il n'y a pas de diffusion du virus dans l'organisme, les tissus cibles se situent au niveau de la porte d'entrée : la peau ; la durée d'incubation est courte, généralement inférieure à cinq jours.  
C'est la situation retrouvée lors du développement des lésions cutanées primaires de poxvirose ;
- généralisée : à partir de la porte d'entrée, il y a diffusion du virus dans l'organisme par voie lymphatique et sanguine (virémie primaire), ou, dans de rares cas, par voie nerveuse et atteinte secondaire de la peau ; la durée d'incubation est plus prolongée, de deux semaines à plusieurs mois.  
C'est la situation retrouvée lors du développement des lésions cutanées secondaires de poxvirose.

## 4.2 Les infections persistantes

La réponse immunitaire ne parvient pas à éliminer le virus qui persiste dans l'organisme sous forme inactive dans le cas des infections latentes, ou sous forme active dans le cas des infections chroniques.

- latentes : ce type d'infection est caractéristique de la famille des *Herpesviridae*. L'infection primaire induit une réponse immunitaire apparemment efficace mais le virus n'est pas éliminé, le génome viral persiste dans certaines cellules mais son expression est réprimée. Elle peut être réactivée sous certaines conditions, ce qui aboutit à une nouvelle multiplication virale. L'équilibre entre latence et réactivation résulte d'un mécanisme complexe qui fait probablement intervenir des gènes du virus et des facteurs cellulaires. Si la phase de réactivation est insuffisamment contrôlée par le système immunitaire, on observe une infection récurrente. L'immunodépression est un facteur favorisant les réactivations cliniquement sévères. Les chats présentant un déficit immunitaire (FIV ou FeLV positifs) sont particulièrement à risque pour ce type d'infection ;
- chroniques productives : la multiplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire : il y a production permanente de particules virales infectieuses. Certains virus ont développé des stratégies d'échappement à l'action du système immunitaire. L'infection virale chronique peut aussi être la conséquence d'une réponse immunitaire insuffisante : c'est le cas des infections virales opportunistes se produisant chez les chats immunodéprimés (FIV ou FeLV positifs).

Cette classification s'avère un peu schématique. L'infection peut être chronique ou latente suivant le type cellulaire infecté. Chez l'homme, le virus de l'hépatite B donne une infection productive dans les hépatocytes alors qu'elle est latente dans les lymphocytes. L'infection productive ou latente peut également dépendre de l'état d'activation des cellules. C'est le cas de l'infection des cellules par le VIH pour lesquelles l'infection est productive dans les macrophages et les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activées, alors qu'elle est latente dans les cellules au repos. Ces exemples illustrent la difficulté de définir avec précision la nature d'une infection.

Pour persister, deux conditions majeures sont nécessaires : le virus ne doit pas lyser toutes les cellules infectées et le virus doit échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Pour remplir la première condition, le virus doit réguler son potentiel lytique pour assurer la survie d'un certain nombre de cellules infectées. Certains virus se répliquent sans tuer la cellule, ils ont une facilité particulière à établir un état de persistance : c'est le cas de certains rétrovirus FIV, FeLV. Le problème est différent pour des virus qui ont un potentiel cytolitique ou qui, lors du cycle viral, perturbent de façon importante le métabolisme cellulaire et donc l'intégrité de la cellule. Afin de limiter le taux de mortalité des cellules infectées, ils développent différentes stratégies : restriction de l'expression de leurs gènes (*herpesvirus*), génération de variants viraux qui perdent leur pouvoir lytique. La deuxième condition, l'échappement au système immunitaire, est envisagée plus loin.

## 5. Facteurs intervenant dans la pathogénèse

Il existe une grande variabilité individuelle de la sensibilité aux infections. Autant le cycle viral intracellulaire est un phénomène prévisible dans son déroulement, autant la pathogénicité d'une infection virale varie d'un chat à l'autre ; elle est le reflet de facteurs liés au virus et de facteurs liés à l'hôte. De l'équilibre entre ces facteurs dépendront la durée et la gravité de l'infection.

## 5.1 Facteurs liés au virus

- quantité de virus : facteur déterminant, la charge virale, représentant la quantité de virus présente dans l'organisme, reflète l'intensité de la multiplication virale. Son augmentation dans le sang est corrélée à l'aggravation de la maladie ;
- voie d'inoculation : selon la voie d'inoculation, l'infection a une issue plus ou moins grave. Les conséquences de l'infection d'un chat par le *cowpox* par voie cutanée ne sont pas les mêmes que celles de la même infection par voie oronasale ; celle-ci serait responsable d'une forme moins sévère que l'inoculation transcutanée et les chats infectés par cette voie ne développeraient pas de lésions cutanées. Cette voie serait celle de la contamination d'un chat à un autre et expliquerait peut être pourquoi les chats en contact avec un chat malade se séroconvertissent quelque fois, mais montrent rarement des signes d'infection (13);
- cytopathogénicité : l'effet pathogène du virus dans la cellule infectée dépend des mécanismes intervenant dans la réplication virale et de l'intensité de cette réplication. Certains virus entraînent une destruction rapide de la cellule infectée alors que d'autres peuvent entraîner une destruction cellulaire prolongée. Des mécanismes multiples interviennent dans la cytopathogénicité : arrêt des synthèses cellulaires, accumulation de matériel viral dans la cellule, effet cytotoxique des protéines virales, formation de *syncytia* par fusion membranaire, induction d'un mécanisme d'apoptose ;
- échappement à la réponse immunitaire : les grandes familles virales aujourd'hui présentes ont nécessairement développé des stratégies d'échappement au système immunitaire, leur permettant de survivre en tant qu'espèces. L'échappement est le résultat d'une combinaison de stratégies utilisées par le virus : variation antigénique, génération d'anticorps non neutralisants, génération de particules interférentes défectives, restriction de l'expression des protéines virales, restriction de l'expression de molécules cellulaires, induction d'une immunosuppression. Lors d'infection latente (*herpesvirus*), les antigènes viraux ne s'expriment pas dans la cellule infectée qui n'est pas une cible pour le système immunitaire. Certains virus (*herpesvirus*, *poxvirus*...) sont capables de se multiplier dans les macrophages. Pour échapper à la destruction enzymatique, ils n'y pénètrent pas par phagocytose mais par pinocytose ou par fusion et se multiplient comme ils le feraient dans leur cellule habituelle. Cela pose néanmoins le problème de la disponibilité des récepteurs. Une autre hypothèse à l'absence de dégradation des virions tiendrait à la capacité de certaines protéines virales d'inhiber la fusion entre phagosome et lysosome. Finalement, nous pouvons admettre que lors des premiers stades de l'infection, il y a une balance entre le nombre de particules lysées ou néosynthétisées dans les macrophages qui aboutit le plus souvent à l'arrêt, mais parfois au développement de l'infection, favorisant la virémie qui permet l'acheminement des virions aux organes cibles. Cette balance est influencée par le niveau d'activité fonctionnelle des cellules, sous la dépendance de nombreux facteurs propres à l'hôte. Certains virus ont acquis des gènes dont l'expression modifie la réponse cellulaire aux interférons : chez les *poxvirus*, des protéines virales bloquent l'effet des interférons par une analogie de structure avec les récepteurs de l'INF $\alpha$  et de l'INF $\gamma$ . Certains *poxvirus* possèdent des gènes homologues de gènes de l'hôte, qui codent pour des protéines qui antagonisent la réponse immunitaire, comme l'INF $\alpha$ , l'IL1, le TNF $\alpha$  et l'INF $\gamma$ . La réponse humorale se produit mais c'est la réponse cellulaire qui semble la plus importante dans la protection.

Certains virus se caractérisent par une grande variabilité génétique, qui concerne préférentiellement certains gènes viraux, permettant une modification permanente des épitopes. Les virus variants ne sont plus reconnus par les anticorps neutralisants ou les lymphocytes T cytotoxiques ;

- souches virales : on en revient aux bases moléculaires de la pathogénicité : pour un virus donné, des souches de virulence différente se distinguent par des variations dans leur séquence génomique. Les mutations se traduisent par une modification du pouvoir pathogène, affectant les gènes codant pour les protéines de structure ou ceux codant pour les protéines non structurales. L'issue est différente dans chaque cas, de même que les lésions observées sur l'animal. Une seule mutation peut être suffisante pour modifier le pouvoir pathogène d'un virus (le FeSV est un mutant du FeLV, les lésions dermatologiques induites par ces deux virus différent). Les manifestations cliniques de la calicivirose féline dépendent grandement de la souche de FCV impliquée.

## 5.2 Facteurs liés à l'hôte : réponse adaptée ou pathologique

L'efficacité de la réponse immunitaire est un facteur déterminant de guérison d'une infection virale. Chez les animaux présentant des déficits immunitaires, on observe des infections cutanées graves et persistantes. La réponse immunitaire peut avoir une action défavorable au cours de l'infection : certains virus déclenchent des réponses mal adaptées, ayant un effet délétère sur l'organisme. Ce sont alors les mécanismes immunopathologiques qui sont responsables de l'action pathogène du virus.

### a) Infections virales et déficits immunitaires

- Infections virales chez les immunodéprimés

L'immunodépression peut être primaire (héréditaire, par exemple l'hypoplasie thymique décrite chez des chatons de race Burmese) ou secondaire (acquise) à certaines thérapeutiques ou infections, notamment rétrovirales : FIV, FeLV ou non : virus de la panleucopénie féline (infection *in utero* des chatons avec atrophie thymique et immunosuppression de type cellulaire). L'immunodépression doit être suspectée chez des chats en mauvaise forme de manière chronique ou développant des infections persistantes ou récurrentes. Chez ces animaux, les infections, généralement causées par des pathogènes opportunistes, répondent mal aux traitements antimicrobiens, la récupération est partielle et/ou les rechutes sont fréquentes.

L'immunité à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes cytotoxiques détruisant spécifiquement les cellules infectées par les virus, joue un rôle majeur dans l'immunité antivirale. Ce sont surtout les déficits de ce type d'immunité qui favorisent les infections virales sévères. Les animaux atteints d'immunodéficiences de type cellulaire ont des nœuds lymphatiques périphériques plus petits et un nombre diminué de lymphocytes circulants. Les déficits de l'immunité à médiation humorale favorisent les infections par des virus qui sont surtout sensibles à l'action des anticorps neutralisants. Pour résumer, l'immunodéficiences de type cellulaire est associée à une sensibilité accrue aux micro-organismes intracellulaires (bactéries, champignons, virus) tandis que l'immunodéficiences de type humorale est associée à une sensibilité accrue aux micro-organismes extracellulaires (bactéries). Les déficits de l'immunité humorale ne prédisposent qu'à un petit nombre de virus (*enterovirus*, *parvovirus*) alors que les déficits de l'immunité cellulaire favorisent la plupart des autres affections virales, en particulier les affections virales latentes (*herpesvirus*) (100).

Paradoxalement, cet état d'immunodéficience prédisposerait certains animaux aux maladies auto-immunes. La fréquence élevée de phénomènes auto-immuns et de réactions d'hypersensibilité semble refléter un déséquilibre dans le système immunitaire attribuable au manque de l'un des composants et doit être reliée à la persistance des agents infectieux causant une stimulation antigénique chronique des autres composants du système immunitaire.

- Déficits immunitaires d'origine virale

Les virus qui infectent des cellules du système immunitaire, tel le FIV ou le FeLV, sont eux-mêmes responsables de déficits immunitaires. Nous le développons plus loin.

### b) Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales

- Réponse immunitaire non spécifique

**Réaction inflammatoire** : au cours des infections virales, la réaction inflammatoire est surtout la conséquence de la lyse cellulaire induite par l'infection, avec relargage du contenu cellulaire. Elle est souvent en grande partie responsable des symptômes observés : fièvre, érythème...

**Rôle des cytokines** : les cytokines ont des activités multiples et peuvent avoir des effets délétères sur l'organisme : fièvre, amaigrissement, asthénie. Une production accrue au cours d'infections virales prolongées serait responsable de symptômes tels que la cachexie ou l'asthénie persistante observées chez les chats atteints de sida, par exemple.

- Réponse anticorps

**Anticorps facilitants** : dans certaines conditions, les anticorps peuvent faciliter l'infection virale. Le complexe virus-anticorps peut se fixer sur des cellules dépourvues de récepteur pour le virus mais pourvues de récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (cellules de la lignée monocyttaire). Les complexes virus-anticorps-complément peuvent se fixer sur des cellules portant les récepteurs pour la fraction C3b du complément (cellules phagocytaires).

**Immuns complexes** : pendant la phase de virémie, les particules virales sont à l'état libre dans le sang : c'est le cas du FIV. Lorsque se développe la réponse anticorps, il y a formation d'immuns complexes qui se déposent au niveau des tissus et déclenchent une réponse inflammatoire. Ces complexes peuvent déclencher des manifestations cutanées (mais aussi articulaires, rénales, vasculaires...).

- Réponse cytotoxique

La réponse cytotoxique induite par l'infection virale peut avoir des conséquences néfastes pour l'organisme. Dans certains cas, la lyse cellulaire résulte non pas d'un effet cytopathogène viral mais de l'action des lymphocytes cytotoxiques sur les cellules exprimant les antigènes viraux. Une réponse trop importante est responsable de nécrose massive. A l'inverse, une réponse cytotoxique trop faible ne peut assurer l'élimination du virus mais être responsable, au cours de l'infection persistante du développement progressif de lésions caractéristiques.

## 6. Un exemple d'interaction : les *poxvirus* et leurs hôtes

L'intérêt d'un tel paragraphe est d'illustrer les mécanismes précédents par un exemple concret à travers lequel nous présentons les moyens de défense utilisés par les chats infectés pour éliminer les *poxvirus* et les réponses spécifiques développées par les *poxvirus* eux-mêmes.

Les *poxvirus* ont un spectre d'hôte étroit. Un gène responsable du spectre d'hôte *in vitro* chez les *orthopoxvirus* est bien caractérisé : il s'agit de SPI-1 qui code pour une protéine de la superfamille des inhibiteurs des protéases à sérine. L'examen des cellules infectées par un mutant SPI-1 révèle une fragmentation de l'ADN révélatrice d'un processus d'apoptose. Il semble qu'une des fonctions de SPI-1 soit de bloquer l'apoptose des cellules infectées. Le processus de mort cellulaire programmée n'intervient pas en l'absence de SPI-1, que sur les cellules non permissives. Les mécanismes qui régissent le spectre d'hôte *in vivo* sont peu connus, probablement liés aux facultés d'adaptation du virus à la réponse anti-infectieuse de l'hôte (113).

Schématiquement, on distingue six étapes au cours du cycle de réplication poxvirale : l'entrée du virus dans la cellule et la perte de ses enveloppes, l'expression de gènes précoces, la réplication de l'ADN viral, l'expression de gènes intermédiaires, celle de gènes tardifs et enfin l'assemblage du virion et son expulsion de la cellule. Le déroulement du cycle de réplication dans un kératinocyte a plusieurs conséquences sur le métabolisme cellulaire avec des effets variés sur la synthèse des macromolécules :

- la synthèse d'ADN est progressivement inhibée dès une à deux heures post-infection ; une endonucléase virale pourrait hydrolyser l'ADN néosynthétisé par l'hôte ;
- l'inhibition de la synthèse d'ARN cellulaire survient rapidement après le début de l'infection, le blocage est presque total vers la septième heure. Il nécessite un virus capable de synthétiser ses protéines. L'inhibition serait due à une diminution de l'activité de l'ARN polymérase II et de la stabilité des messagers. Les ARNm des protéines de stress (HSP pour heat-shock proteins) échappent au sort habituel des messagers cellulaires ; les HSP sont impliquées dans la reconnaissance par les lymphocytes T des cellules infectées. Il pourrait s'agir d'un mécanisme très précoce de défense de l'hôte ne nécessitant pas l'expression d'antigènes viraux à la surface des cellules ;
- les synthèses protéiques sont très affectées par l'infection. Plusieurs mécanismes sont identifiés pour le virus de la vaccine et semblent coexister. Les éléments tubulaires de surface empêchent l'initiation de la traduction. L'expression de certaines protéines à la surface des cellules infectées est réduite encore plus dramatiquement lors d'infection par le virus de la myxomatose : il s'agit de molécules de CMH I et des récepteurs CD4.

### 6.1 Réaction de l'organisme contre le *poxvirus*

La protection antipoxvirale met en œuvre une réponse non spécifique dans un premier temps. Les cellules de l'inflammation, granulocytes neutrophiles, suivies par les macrophages sont les premières à pénétrer le site primaire d'infection. Une deuxième vague de cellules inflammatoires est attirée sur les lieux après la sécrétion de molécules chémoattractives par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> auxiliaires. En phase précoce d'infection, avant le développement d'une réponse immunitaire, une inflammation est détectée dans les lésions induites par le *cowpox*. Les cellules inflammatoires présentes possèdent un certain nombre de propriétés qui



limitent potentiellement la dissémination virale. Les neutrophiles et les macrophages peuvent apparemment détruire les *poxvirus* en présence d'anticorps. En l'absence de destruction virale, ces cellules phagocytaires pourraient favoriser la dissémination du virus. Bien que l'inflammation seule ne puisse pas contenir l'infection poxvirale, certains éléments suggèrent qu'en combinaison avec les cellules T, elle est nécessaire pour ralentir la progression de la maladie. L'importance de l'INF $\gamma$  dans la lutte contre l'infection poxvirale a été montrée dans de nombreux modèles. Les interférons n'inhibent pas directement la multiplication virale, mais induisent la synthèse de plusieurs protéines effectrices qui établissent l'activité antivirale. Après fixation à leurs récepteurs et transduction d'un signal jusqu'au noyau, on observe l'expression de deux enzymes synthétisées sous une forme inactive mais activées après fixation à un ARN double brin viral. L'une permet le blocage de l'initiation de la traduction des ARNm viraux tandis que l'activation de la seconde aboutit à une dégradation efficace des ARN viraux. En plus de ces activités antivirales directes, l'INF $\gamma$  joue un rôle crucial dans le contrôle de l'immunité à médiation cellulaire ou humorale. Il participe à l'activation des macrophages et augmente leur cytotoxicité ; il stimule aussi l'expression de molécules telles le TNF $\alpha$  ou l'IL1 $\beta$  favorisant une destruction intracellulaire plus efficace du virus. Enfin, il induit l'expression des glycoprotéines du CMH de classe I et II, permettant une meilleure présentation des antigènes viraux aux lymphocytes T.

L'activité cytolytique de type NK est élevée lors d'infection poxvirale, ces cellules sont actives durant les trois premiers jours de l'infection, elles sont incapables à elles seules de stopper la dissémination du virus.

L'intervention du complément a été décrite. La neutralisation des virions par des anticorps est augmentée en présence du complément. Les cellules infectées peuvent être lysées par l'une ou l'autre des voies d'activation du complément (voie classique ou voie alterne).

Se met aussi en place une réponse spécifique, d'une part à médiation humorale : un grand nombre d'anticorps différents, dirigés contre les nombreux polypeptides viraux, est produit lors d'infection poxvirale. Les expériences suggèrent que les mécanismes de neutralisation virale à médiation humorale ne sont pas suffisants pour protéger contre une primo-infection par un *poxvirus* virulent. En revanche, l'immunité acquise chez un individu ayant surmonté une primo-infection poxvirale est en général de longue durée et serait en partie médiée par les anticorps. Au bilan, il semble que les anticorps spécifiques anti *poxvirus* ne soient pas déterminants pour lutter contre une primo-infection mais qu'ils jouent un rôle non négligeable pour prévenir une réinfection. D'autre part, se met en place l'immunité de type cellulaire : des expériences montrent que certaines protéines du *poxvirus* sont présentées dans le contexte du CMH de classe I de façon précoce. La lyse qui en résulte détruit les cellules avant la production de nombreux virions. La comparaison d'animaux déplétés dans l'une ou l'autre des sous-populations de lymphocytes T (LT CD4+ et LTCD8+) indique que la réponse T cytotoxique est plus importante que celle dépendant des lymphocytes T auxiliaires.

Le déterminant génétique de la résistance des *poxvirus* semble être un facteur autosomal dominant. La résistance génétique est un processus d'autant plus complexe à étudier qu'il dépend de la souche virale utilisée.

## 6.2 Réaction du *poxvirus* à la réponse de l'organisme

Les *poxvirus* ont développé des stratégies leur permettant de se multiplier plus efficacement ou de lutter spécifiquement contre les défenses immunitaires de l'hôte, en fournissant notamment des leurres pour les cytokines produites. Ces mécanismes sont :

- l'optimisation de la multiplication virale : on connaît bien le facteur de croissance de l'épiderme EGF et son récepteur qui est un régulateur de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Quatre membres de cette famille ont été identifiés chez les *poxvirus*. A titre d'exemple, le virus de la vaccine porte un gène codant pour le VGF, sécrété dans le milieu de culture des cellules infectées, dont le rôle biologique est de stimuler le métabolisme des cellules non infectées, les rendant ainsi plus aptes à supporter la réplication virale ;
- la modulation de la réponse de l'hôte : il s'agit le plus souvent de mécanismes d'échappement sous forme de leurres : le terme « virokinés » a été proposé pour décrire les protéines virales capables de mimer les cytokines. Le virus produit parfois des protéines qui jouent le rôle de récepteur membranaire afin de piéger les messagers intercellulaires : on désigne de telles molécules par le terme « virocepteurs » ;
- la modulation de la réponse inflammatoire : elle fait intervenir deux protéines identifiées chez les *leporipoxvirus* uniquement, nous ne nous y arrêtons pas ;
- l'inhibition de l'activation du complément ;
- l'inhibition de l'IL1, cytokine produite en réponse à une infection ou à une lésion tissulaire. Elle est impliquée dans la régulation de l'inflammation et des réponses immunitaires ; il en existe deux formes alpha et bêta qui exercent les mêmes effets biologiques par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques présents sur les cellules T et les fibroblastes ou sur les cellules T activées, les cellules B, les monocytes et les neutrophiles. Le virus *cowpox* possède et exprime une protéine homologue de l'IL1 ; la transcription a lieu en phase tardive du cycle, après la réplication de l'ADN viral. Le produit de traduction est une glycoprotéine capable de se lier à l'IL1 $\beta$  (cette dernière joue probablement un rôle plus important que l'IL1 $\alpha$  dans la réponse antipoxvirale), l'empêchant d'exercer son rôle inducteur de transduction du signal. L'IL1 $\beta$  peut être néfaste à l'organisme qui la produit, notamment si elle est surexprimée comme c'est le cas en réponse à une infection virale. Il est possible que la protéine virale fixant l'IL1 $\beta$  soit un facteur permettant de protéger l'hôte et indirectement de permettre la survie du virus. L'IL1 $\beta$  est impliquée dans la réponse fébrile ; la fièvre étant un moyen très efficace de lutter contre une infection, la protéine virale permet au virus d'échapper à une défense non spécifique mais dangereuse pour sa survie.  
Il existe une autre façon pour les *poxvirus* d'annuler l'action de l'IL1 $\beta$ , il ne s'agit pas de la leurrer avec un pseudo récepteur mais d'agir en amont, sur la synthèse même de la cytokine. Le *cowpox* exprime une protéine appartenant à la famille des serpins qui inhibe l'enzyme de maturation de la pro-interleukine. Cette inhibition se fait à un stade très précoce de l'infection virale, au sein même de la cellule infectée ;
- l'action sur les récepteurs du TNF : le facteur de nécrose tumorale est une cytokine impliquée dans la réponse à l'infection par de nombreux microorganismes. Les rôles du TNF dans l'immunité sont multiples : action lytique directe sur les cellules infectées, action indirecte en synergie avec les interférons. L'inactivation du TNF bloque toute une cascade d'événements de la réponse immunitaire ; la croissance de micro-organismes, même peu pathogènes, peut provoquer la mort de l'hôte. Il existe deux formes alpha et bêta du TNF qui, bien que reconnaissant des récepteurs distincts, possèdent des activités biologiques très proches. Un gène a été identifié sur le génome du *cowpox* et d'autres *poxvirus*, il code pour une protéine T2 possédant un domaine ayant une forte homologie de séquence avec la région extracellulaire du récepteur 2 au TNF (correspondant au site de fixation du

ligand); T2 a été reconnu comme un nouveau membre de la famille des récepteurs du TNF $\beta$ . La découverte de T2 fut le premier exemple d'un nouveau mécanisme d'immunosuppression induit par des virus, leur conférant un avantage sélectif indéniable. Ce gène est exprimé précocement.

Un deuxième gène est présent sur le génome du *cowpox*, codant pour une protéine exprimée tardivement au cours du cycle viral, capable d'inhiber la lyse cellulaire médiée par le TNF $\alpha$ . On ne peut exclure que les récepteurs du TNF codés par les *poxvirus* servent de molécules porteuses destinées à augmenter la demi-vie du TNF ;

- l'action anti-interféron : les *poxvirus* ont développé deux types de stratégies pour contrer les effets biologiques des INFs, soit en inhibant la fixation au récepteur cellulaire, soit à un stade plus tardif en interférant avec la transduction du signal. Dans le premier mécanisme, le *cowpox* produit un inhibiteur soluble de l'INF $\alpha$ . Les INFs alpha et bêta sont produits par les kératinocytes de l'épiderme, qui sont souvent le siège primaire de la multiplication poxvirale. Le blocage de l'action des cytokines sur le lieu de pénétration dans l'organisme confère un avantage sélectif au *cowpox*. Le deuxième mécanisme n'a été décrit que pour le virus de la vaccine ;
- la diminution des protéines de membrane de l'hôte : un des mécanismes d'échappement au système immunitaire est la baisse de l'expression des protéines situées à la surface cellulaire et nécessaires à la réponse immunitaire. La perte des molécules du CMH I entraîne la perte des antigènes de surface, c'est un processus spécifique qui ne peut être relié à l'inhibition globale des synthèses protéiques cellulaires. Il y aurait une interaction des protéines du virus avec les molécules du CMH I, soit en créant un encombrement stérique soit en induisant une modification de leur conformation. La capacité de présentation des antigènes viraux est fortement diminuée, donc l'efficacité de la réponse à médiation cellulaire aussi.

Au cours de l'infection virale, les molécules CD4 sont internalisées et dégradées dans les vésicules lysosomiales. Le bénéfice d'un tel mécanisme pour le virus pourrait être l'augmentation de la production virale dans les cellules T infectées.

Cet exemple illustre l'évolution des *poxvirus* en relation avec leurs hôtes. Le *cowpox* s'est adapté à de nombreux passages dans la peau d'animaux.

## **7. Les papillomavirus et leurs hôtes : un modèle original d'interaction vers le commensalisme**

Des études récentes font état de l'ubiquité et de l'impressionnante diversité génétique des *papillomavirus* humains et animaux, suggérant une nature commensaliste de ces virus. Chaque couple virus/hôte présente son originalité et il est difficile d'envisager toutes les familles virales sous un même angle. L'interaction des *papillomavirus* avec leurs hôtes en est un nouvel exemple.

Les *papillomavirus* constituent un groupe de virus épithéliotropes capables d'induire des lésions dans les épithéliums stratifiés squameux de la peau et des muqueuses. Ces virus peuvent être détectés dans la peau saine de plusieurs espèces animales, dont l'espèce féline, où ils provoquent des infections subcliniques. Ils sont génétiquement proches des *papillomavirus* humains ; à ce jour, plus de 90 *papillomavirus* humains ont été caractérisés génétiquement et cent nouveaux génotypes ont été identifiés et partiellement séquencés, d'autres restent à identifier. Certains *papillomavirus* animaux sont impliqués dans la genèse

de cancers cutanés. Chez l'Homme, ces virus sont responsables de la formation de verrues et semblent jouer un rôle dans la pathogenèse des cancers cutanés associés à l'épidermodysplasie verruciforme (4).

Les *papillomavirus* ont été retrouvés dans la plupart des espèces animales de vertébrés, ce qui suggère une longue co-évolution de ce groupe de virus depuis des centaines de millions d'années. De récentes études suggèrent que les *papillomavirus* humains sont présents sur la peau saine de sujets en bonne santé à l'état commensal (3). Dans ces études, cinq chats ont été sélectionnés mais aucun n'a été positif pour la recherche de *papillomavirus* ; néanmoins, dans d'autres travaux, des *papillomavirus* ont bien été isolés de la peau de chats domestiques. Il ressort de cette étude que, d'un petit échantillon d'animaux, il est possible de détecter un large spectre de génotypes de *papillomavirus*. Il semble que l'établissement de l'infection débute immédiatement après la naissance. Dans des conditions normales, elle n'entraîne pas de signes cliniques mais chez les patients immunodéprimés, la quantité de virus semble augmenter et des symptômes cutanés apparaissent, sous forme de verrues chez l'homme.

Il n'est donc pas surprenant que certains *papillomavirus* se soient adaptés de telle sorte qu'ils puissent facilement diffuser entre individus et causer des infections chroniques sans induire de dommages tissulaires, au moins dans les conditions naturelles. Une question fascinante demeure, à savoir si les *papillomavirus* ont apporté un quelconque avantage évolutif à leurs hôtes vertébrés. Toutes ces observations soulèvent la question de la nature des infections cutanées à *papillomavirus* : s'agit-il de mutualisme, relation durable entre deux espèces, avantageuse pour toutes les deux, plutôt que de commensalisme, où une espèce vit associée à l'autre en profitant d'elle mais sans lui nuire ?

Les protéines E6 et E7, étudiées en première partie, exprimées dans la couche squameuse, sont transformantes. Elles ne semblent pas s'exprimer lors de sarcoïdes (ce qui reste à confirmer) alors que la protéine E5 est détectable. Cette dernière est une protéine de transformation majeure, un oncogène, du papillomavirus bovin. Elle se localise dans l'appareil de Golgi et d'autres membranes intracellulaires. Dans les cellules transformées, elle se fixe au récepteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes ou PDGF-R et l'active ; ce qui stimule une cascade aboutissant à un signal de stimulation de la croissance cellulaire. E5 provoque aussi la rétention des molécules de CMH de classe I dans l'appareil de Golgi, ces molécules ne sont plus exposées à la surface de la cellule infectée qui échappe ainsi à la surveillance immunitaire de l'hôte. Quant à la protéine E6, elle est responsable de la dégradation rapide de p53 qui a pour rôle l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 en cas de stress et/ou de dommages sur l'ADN ou induit l'apoptose de la cellule si le stress est trop sévère. p53 induit aussi l'expression de p21, lorsque cette dernière est absente, la division cellulaire est anormale (25).

Le rôle de l'immunité, en particulier cellulaire, dans la guérison de la majorité des infections virales est fondamental, parfois au prix de lésions concomitantes occasionnées aux constituants de l'hôte. Le virus peut être à l'origine de perturbations du fonctionnement du système immunitaire.

## **II. Désordres immunitaires d'origine virale chez le chat**

L'infection virale a des effets directs et indirects sur le système immunitaire : directs car l'introduction du virus dans l'organisme stimule le système immunitaire à développer une réaction contre lui ; indirects car les virus peuvent infecter des effecteurs du système immunitaire et donc engendrer des dysfonctionnements de celui-ci. C'est en particulier le cas

des virus qui infectent les cellules lymphoïdes, infections à l'origine d'état d'immunodépression. Les virus opportunistes profitent de cet état pour exercer un pouvoir pathogène accru.

Les troubles de l'immunité d'origine virale peuvent se manifester au niveau cutané. D'une manière générale, les dermatoses immuno-induites sont bien reconnues mais peu communes chez le chat, elles comptent pour environ 1,3 % de toutes les dermatoses félines. Elles sont subdivisées en dermatoses primaires ou auto-immunes (réaction immunitaire dirigée contre un antigène du soi) et dermatoses secondaires ou immunomédiées (réaction immunitaire dirigée contre un antigène étranger) auxquelles on ajoute les dermatoses opportunistes qui se développent dans un contexte d'immunodéficience (130).

## **1. Troubles primaires de l'immunité, d'origine virale: auto-immunité et infection virale**

Une maladie auto-immune se développe lorsque le système immunitaire échoue dans le maintien de la tolérance du soi. Des anticorps ou des lymphocytes activés sont produits contre les constituants du soi et induisent des lésions. Ce phénomène est indissociable d'une réponse immune normale qui est exacerbée dans certaines conditions, l'immunité antivirale reposant sur un équilibre délicat entre défense efficace et évitement de dommages tissulaires excessifs. Selon la localisation de l'auto-antigène contre lequel est dirigée la réponse, la maladie peut être systémique ou spécifique d'organe. La symptomatologie masque bien souvent celle de la maladie initiale ; l'issue est généralement sérieuse.

De récentes études menées chez l'homme ont révélé le rôle des infections virales dans la régulation de la sensibilité à développer des maladies auto-immunes. Pour compliquer un peu plus la compréhension de ce phénomène, il apparaît que les infections virales peuvent aussi prévenir dans certains cas les réactions dirigées contre l'organisme (142). Il a été difficile d'établir fermement un rôle causal, pour une infection virale donnée, dans une maladie auto-immune. L'isolement du virus a souvent échoué, peut être parce qu'il est déjà éliminé de l'organisme lorsque se développe le phénomène auto-immun. Néanmoins, il existe de bonnes raisons de suspecter l'implication des infections virales dans la régulation de la sensibilité à l'auto-immunité. Le mécanisme reste incompris, ce qui peut être expliqué d'une part par l'hétérogénéité des virus impliqués et d'autre part, par le fait que ces virus ne causent la maladie que sous certaines conditions (différents facteurs interviennent : durée d'infection, historique des infections virales de l'hôte, type de réponse immune développée, nature de la cellule cible...). Différents mécanismes pathogéniques peuvent expliquer l'induction d'une réponse auto-immune par les virus :

- à travers l'infection de la cellule cible: la cytolyse (et la destruction tissulaire) résultant de l'infection virale ou de la réponse immunitaire antivirale peut conduire au relargage et à la présentation d'auto-antigènes jusqu'alors séquestrés aux lymphocytes T autoréactifs non spécifiques du virus infectant et normalement quiescents ;
- au cours de mécanismes naturels non spécifiques : l'INF $\alpha$  a des effets reconnus dans l'établissement de phénomènes auto-immuns, de même pour les macrophages et les cellules NK : la perte de la tolérance du soi pour ces cellules contribue au développement d'un état d'auto-immunité. L'INF $\alpha$  pourrait aussi empêcher les phénomènes auto-immuns. Il existerait en fait deux sous types d'INF $\alpha$ , l'un capable d'induire une réaction auto-immune, l'autre de l'inhiber ;
- les virus peuvent altérer les fonctions nécessaires à l'établissement ou au maintien de la tolérance du soi, soit en induisant des altérations des gènes codant pour des

protéines ayant un rôle clé, soit en détruisant les cellules impliquées dans cette tolérance. Un exemple bien étudié est celui du HIV à l'origine de la réduction progressive du nombre de lymphocytes CD4+, population cellulaire aux actions immunorégulatrices ; des phénomènes auto-immuns apparaissent à l'issue de cette réduction. Ceci pourrait expliquer que des auto-anticorps soient fréquemment identifiés chez des patients HIV positifs et que ces malades développent des maladies cardiaques auto-immunes ;

- mimétisme moléculaire : s'il y a des homologies antigéniques entre les protéines virales et les protéines de l'hôte, le système immunitaire peut se tromper et diriger une réponse antivirale T contre cet épitope. Les lymphocytes CD4+ et CD8+ peuvent être activés de cette manière. Un autre phénomène, la « diffusion des épitopes », joue un rôle important dans le développement des maladies auto-immunes : le chat produit des anticorps contre une protéine virale, précocement dans l'infection. Au fur et à mesure que celle-ci évolue, l'animal synthétise des anticorps contre des molécules qui sont similaires d'un point de vue structural ;
- les virus capables d'induire une stimulation polyclonale engendrent le développement de clones autoréactifs et donc la production massive d'auto-anticorps ;
- modifications d'antigènes cellulaires de surface par le virus ;
- incorporation d'antigènes cellulaires dans la particule virale ;
- les cellules hôtes non infectées peuvent devenir la cible de la réaction immune par simple absorption sur leur membrane d'immuns complexes ou d'antigènes circulants ;
- modulation de l'expression des molécules du CMH.

Il existe une diversité de mécanismes possibles, on peut faire ressortir deux types de mécanismes principaux : d'une part, la destruction des cellules de l'hôte par auto-anticorps ou réponse cytolytique, d'autre part, le dépôt d'immuns complexes.

Les lymphocytes T suppresseurs ont un rôle central dans la régulation de la réponse immune. Ils agissent de façon spécifique pour détruire les lymphocytes T auxiliaires possédant l'antigène viral en cause, modifiant l'expansion clonale à la fois B et T sous la dépendance de ces lymphocytes T auxiliaires. Tout événement affectant les cellules T suppresseurs rend possible le développement d'un phénomène auto-immun. Il a été clairement démontré que lorsqu'un déterminant antigénique puissant ou superantigène, un antigène viral par exemple, est placé en association étroite avec un faible déterminant antigénique, un auto-antigène par exemple, les cellules T spécifiques de l'antigène faible tendent à échapper à la surveillance des lymphocytes T suppresseurs. Les superantigènes sont des produits de gène reconnus par une grande fraction des lymphocytes T et qui ont la capacité d'interférer avec la reconnaissance et l'élimination des antigènes conventionnels. De nombreux microorganismes, incluant les virus, produisent des superantigènes qui partagent la capacité de déclencher l'activation aberrante et excessive des lymphocytes T.

Lors d'une infection persistante, l'antigène viral perdure dans l'organisme, la réaction auto-immune est donc entretenue par le maintien du principal stimulus. Les maladies auto-immunes ont donc une probabilité plus importante d'apparition lors d'affections chroniques.

Durant l'infection virale, la population lymphocytaire T connaît des changements dynamiques. Des modèles animaux montrent que l'historique infectieux d'un individu peut profondément modifier le devenir de la réponse immunitaire développée à la suite d'une infection par un virus différent. Il est possible que cet historique ait un impact sur la sensibilité individuelle à l'auto-immunité viro-induite.

Ces dernières années, il est apparu évident que les peptides ayant la capacité d'activer un TCR particulier n'ont pas nécessairement besoin de partager une homologie dans leurs séquences primaires. De plus, certains peptides peuvent induire une anergie plutôt qu'une activation des cellules T. Dans le contexte de l'auto-immunité, il est important de garder à l'esprit que l'activation croisée d'un clone de lymphocytes T autoréactifs par un antigène viral n'aboutit pas toujours à une auto-agression. Une étude récente a démontré que l'activation de lymphocytes T CD4+ autoréactifs par un ligand superantagoniste lors d'une réaction croisée aboutit à une absence de réponse contre l'antigène du soi. Ces observations montrent clairement qu'un virus présentant un épitope pouvant être présenté à une cellule T autoréactive peut avoir la capacité inattendue d'induire une tolérance périphérique et de modifier la sensibilité à développer des phénomènes auto-immuns.

Certaines infections virales (FIV) entraînent une immunodéficience due à une lymphopénie. En conséquence, le compartiment lymphocytaire T naïf est rempli par les nouveaux lymphocytes T différenciés dans le thymus. Le compartiment lymphocytaire périphérique s'étend aussi pour restaurer le pool lymphocytaire mémoire. Une telle prolifération peut résulter en une manifestation auto-immune : il est possible qu'à l'extension du pool de lymphocytes périphériques, des LT autoréactifs naïfs soient convertis en cellules mémoires, ce qui aggrave le risque d'auto-agression. Ce lien entre immunodépression et auto-immunité induites par une infection virale nécessite plus d'investigations.

Les principaux virus responsables de désordres auto-immuns chez le chat sont le FeLV, le FIPV et le FeSV ou feline syncytium-forming virus.

Le FeLV serait impliqué dans le développement du lupus érythémateux systémique ou LES, maladie auto-immune polysystémique rare qui touche le chat, le chien, l'homme... Cette affection constitue l'un des exemples les plus flagrants d'une défaillance de l'immunorégulation. Plusieurs types d'auto-anticorps et de lymphocytes T autoréactifs participent aux dommages tissulaires, spécifiques d'organes ou non. Le désordre immunitaire le plus prévalent dans le LES est l'hypersensibilité de type 3, non spécifique d'organe, causée par la circulation d'immuns complexes et leur interaction avec le complément. Les antigènes contre lesquels se développent des auto-anticorps sont nombreux et variés : ils incluent des constituants protéiques des noyaux cellulaires et des antigènes cytoplasmiques, mitochondriaux et ribosomiaux. La circulation de ces immuns complexes est pathogène car ils ont tendance à causer une vasculite nécroticofibrineuse. La composition et le poids moléculaire de ces immuns complexes relativement à la taille des vaisseaux et au flux sanguin sont les paramètres physico-dynamiques qui dictent la distribution des lésions dans les organes. Les sites atteints incluent la peau, la synovie, les muscles, les reins, les surfaces sereuses, les méninges... mais tout organe peut être affecté. L'activation et la consommation des facteurs du complément est fondamentale dans l'initiation et l'entretien de la vasculite à immuns complexes mais reflète aussi l'activité de la maladie, le LES tend à être cyclique. Des périodes d'apparente rémission clinique suivies de rechutes sont courantes. Les auto-anticorps spécifiques d'antigènes cellulaires sont classiques dans le LES. La cause exacte du LES n'est pas encore clairement définie, il y aurait cependant un ensemble de facteurs prédisposants, dont les infections virales qui interviennent dans la défaillance de la fonction suppressive des lymphocytes T, cette fonction étant vitale pour maintenir un état normal de tolérance du soi (146). Cette implication virale dans le LES reste encore hypothétique.

Le FeLV serait impliqué dans d'autres désordres auto-immuns, entre autres l'anémie hémolytique auto-immune, la thrombocytopenie auto-immune, la glomérulonéphrite par dépôt d'immuns complexes.

Enfin, citons l'implication du FeLV dans la polychondrite récidivante, affection qui se développe chez des chats généralement positifs pour FeLV et le FIV et qui serait liée à une hypersensibilité développée contre le collagène de type II.

## **2. Troubles secondaires de l'immunité, d'origine virale : hypersensibilités et infection virale**

Dans les troubles immunitaires secondaires, l'antigène est étranger à l'organisme: il est ici question d'antigènes viraux qui entraînent le développement d'une hypersensibilité, réaction immunitaire dérégulée. Chez le chat, plusieurs dermatoses sont associées à des hypersensibilités : les infiltrations plasmocytaires de la peau, les vascularites, l'érythème polymorphe. Nous développons les aspects cliniques de ces affections dans la seconde partie de ce travail. Intéressons-nous ici au déséquilibre des mécanismes immunitaires mis en jeu.

### **2.1 Les infiltrations plasmocytaires**

Les infiltrations plasmocytaires sont fréquemment associées à l'infection par les rétrovirus chez l'homme et le chat ; elles sont dues à une stimulation excessive souvent monoclonale des lymphocytes B, donc à un dérèglement de la réponse immune. D'ailleurs, ces affections répondent bien aux thérapeutiques immunosuppressives. Chez des chats FIV positifs, on décrit des cas de pododermatite plasmocytaire où les coussinets sont infiltrés par des cellules plasmocytaires. Cette infiltration et l'hypergammaglobulinémie suggèrent bien une composante immunitaire à l'origine de la maladie.

### **2.2 Les vascularites ou vascularites**

Les vascularites ou vascularites immunomédiées constituent un syndrome rare d'étiologie multifactorielle. Les changements inflammatoires affectant la paroi des vaisseaux sanguins conduisent à leur gonflement, à du purpura et de la nécrose. Ces vascularites sont probablement dues à une hypersensibilité de type III, liée au dépôt d'immuns complexes sur la paroi des vaisseaux. La fixation d'un anticorps à un virus non associé à une cellule, par exemple le FeLV, entraîne la formation d'immuns complexes circulants. Ces complexes sont généralement retirés de la circulation sanguine par les cellules phagocytaires. Dans certaines circonstances, ce retrait est défaillant et conduit au développement d'une maladie à immuns complexes. Chez le chat, on décrit des cas de vascularites associées au FIPV, dans le cas de formes humides de PIF et des cas de vascularites associés au FeLV. Dans ce type d'infection, l'établissement d'une virémie persistante est un événement commun. Il y a donc un risque élevé de formation de complexes antigènes/anticorps circulants. Au début d'une maladie à immuns complexes, ces derniers tendent à activer la voie classique du complément. Les complexes sont alors solubilisés et la formation de complexes macromoléculaires est évitée. Les complexes solubilisés sont souvent coiffés par du C3b qui entraîne le retrait de ces complexes par les phagocytes. La formation persistante d'immuns complexes conduit éventuellement à une consommation trop importante du complément. Les immuns complexes ne sont plus solubilisés, des formes macromoléculaires apparaissent et sont déposées sur les membranes basales. La présence de ces immuns complexes circulants peut aussi exacerber l'immunosuppression induite par le FeLV en se fixant à certaines populations lymphocytaires T (146).



### 2.3 L'érythème polymorphe

L'érythème polymorphe est un schéma de réaction aiguë de la peau et des muqueuses caractérisé par des particularités cliniques et histologiques. La première description chez le chat date de 1983. Sa pathogénie est encore incomplètement comprise, les facteurs étiologiques sont multiples, bien que certains soient plus fréquemment mis en cause, tels les médicaments et les agents infectieux, dont les virus. Dans l'espèce féline, des cas d'érythème polymorphe ont été décrits de manière concomitante à une infection par un *herpesvirus*, on parle d'érythème polymorphe post-herpétique. Les arguments biologiques en faveur de l'implication de l'infection à *herpesvirus* dans le développement de l'érythème polymorphe sont nombreux : l'antigène herpétique a été détecté dans les lésions cutanées et dans des immuns complexes circulants ; la PCR a permis de retrouver de l'ADN d'*herpesvirus* dans des lésions. La pathogénie de l'érythème polymorphe post-herpétique demeure obscure. La présence d'immuns complexes circulants se déposant dans la paroi des vaisseaux et le long de la jonction dermo-épidermique a été considérée comme un argument en faveur d'une pathologie à immuns complexes. Leur rôle dans la pathogénèse n'est pas clairement établi ; il semble que l'activation du complément et la formation de complexes d'attaque des membranes jouent un rôle. Cependant, il n'est pas possible d'observer de vascularite dans les biopsies d'érythème polymorphe. La présence de lymphocytes et les phénomènes de nécrose kératinocytaire sont plus en faveur d'une réaction immunitaire cellulaire locale spécifique d'un virus épidermotrope (10).

A l'heure actuelle, on suppose que l'érythème polymorphe représenterait une réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T, spécifique de l'hôte, dirigée contre des antigènes variés, notamment viraux. Une revue des cas cliniques de dermatologie du Collège de Médecine Vétérinaire de l'Université de Cornell sur une période de huit ans a permis d'identifier un chat avec un diagnostic défini d'érythème polymorphe, cinq chats supplémentaires se retrouvent dans la littérature vétérinaire. Sur cette période d'étude, l'érythème polymorphe représente seulement 0,11% des cas de dermatologie féline et tous les cas sont d'origine médicamenteuse suspectée ; l'élimination du médicament déclenchant a permis en général la régression de l'érythème en une à deux semaines. Les auteurs de cette étude proposent une description des mécanismes d'hypersensibilité dirigés contre l'antigène médicamenteux, leur présentation va nous permettre de mieux comprendre comment se déroulerait l'hypersensibilité face à un antigène viral (129).

Les techniques immunohistochimiques appliquées sur les lésions cutanées d'érythème polymorphe révèlent des observations similaires à celles faites lors d'un rejet aigu de greffe. Les kératinocytes épidermiques et folliculaires expriment manifestement les molécules ICAM1 (intercellular adhesion molecule type1), CMH II et, dans une moindre mesure, CD1a. L'expression de ces molécules tend à retenir les leucocytes dans l'épithélium. L'expression simultanée de CMH II et CD1a fournit aux kératinocytes altérés la capacité de présentation des antigènes. Les kératinocytes de l'épiderme adjacent non inflammatoire expriment aussi ICAM1 et CMH II, suggérant que la régulation de ces deux molécules d'adhésion représente une phase précoce dans le développement de l'érythème polymorphe. CD44 est un marqueur régulé sur les kératinocytes et les cellules infiltrantes et impliqué dans l'activation des lymphocytes T et dans l'extravasation des lymphocytes dans les tissus. Les cellules infiltrant l'épithélium sont principalement des lymphocytes T CD3+, CD8+, CD1+, CD11+ et les cellules de Langherans sont en nombre accru. La majorité des cellules infiltrant le derme sont aussi des lymphocytes T CD3+, CD8+ et TCR+, avec un nombre moins important de lymphocytes T CD4+. Les changements phénotypiques des kératinocytes dans l'érythème polymorphe indiquent que l'altération des kératinocytes, que ce soit par des médicaments ou des agents infectieux, est un facteur primaire dans la pathogénèse de cette maladie. La

régulation d'ICAM1 et du CMH II, peut être à travers la production d'INF $\alpha$  et de TNF $\beta$  par les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T cytotoxiques autorisent l'attachement et la rétention des lymphocytes dans l'épithélium. L'apoptose des kératinocytes est probablement induite par des signaux des lymphocytes T CD8+ intra épithéliaux.

Une récente étude menée sur le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou SHM chez l'homme cherche à caractériser le répertoire, le phénotype et la fonctionnalité des lymphocytes T impliqués. Chez l'homme, l'herpesvirose est la cause la plus répandue d'érythème polymorphe mineur. Connaissant l'existence d'un lien entre SHM et réactivation virale, une primo-infection ou une réactivation virale sont recherchées chez tous les patients. Les résultats de l'étude montrent que, lors du SHM, les lymphocytes T présentent un phénotype activé, plus marqué dans la sous famille CD8+ qui connaît des expansions oligoclonales sécrétant à un niveau élevé de l'INF $\gamma$ , du TNF $\alpha$  et de l'IL2. Il existe un contingent de lymphocytes T CD8+ qui reconnaît les épitopes immunodominants de l'EBV ou virus d'Epstein Barr (de la famille des *Rétroviridae*) mais la présence de lymphocytes T CD8+ n'est pas toujours corrélée à une réactivation virale (84).

### 3. L'immunodéficience d'origine virale

Les virus qui infectent les cellules effectrices de la réponse immunitaire exercent par ce biais un effet immunosuppresseur, c'est le cas dans les rétroviroses. Une infection par le FIV ou le FeLV doit être suspectée chez un chat présentant des infections persistantes ou récurrentes inexplicables, des infections par des organismes opportunistes (bactériennes, parasitaires, fongiques ou virales), des maladies auto-immunes ou des tumeurs ; le tout étant à mettre en relation avec une immunodépression de type T. Ces animaux doivent être testés pour la recherche de l'antigène du FeLV ou des anticorps anti FIV.

#### 3.1 L'immunodéficience acquise secondairement à une infection par le FeLV

Lors de l'infection par le FeLV, le virus dirige la production d'un polypeptide d'enveloppe p15E aux propriétés immunosuppressives prouvées *in vitro*, affectant la stimulation lymphocytaire. Cet agent immunosuppresseur exerce majoritairement ses effets sur les lymphocytes T auxiliaires. La capacité à générer une réponse immunitaire appropriée, qu'elle soit de type B ou T, est entravée et la production d'INF $\gamma$  diminuée (55). Cette immunodépression survient généralement avant la transformation maligne des lymphocytes. Les animaux infectés qui ne développent pas de tumeur ont un taux de mortalité plus élevé et une sensibilité accrue aux infections par d'autres micro-organismes tels que des bactéries commensales, des champignons pathogènes, *Haemobartonella felis* et le FIPV. Certaines formes d'infection au FeLV entraînent une neutropénie sévère augmentant le risque d'infections bactériennes secondaires. La suppression lymphocytaire T peut être transitoire mais est souvent prolongée et associée au développement de maladies chroniques sévères, notamment pyodermie et pyonychia (infection bactérienne de la griffe).

Le FeLV peut infecter autant la population lymphocytaire B et T et potentiellement altérer leur fonctionnement.

Le FeLV, les protéines virales du FeLV, les complexes FeLV/anticorps peuvent être absorbés sur certaines surfaces cellulaires : les érythrocytes, les plaquettes, les leucocytes dont les lymphocytes T, les rendant inefficaces.

Une étude a été menée afin de caractériser les effets d'une infection préexistante par le FeLV ou d'une coinfection FeLV/FIV sur la pathogénicité du petit variant

d'*Haemobartonella felis* ou *H felis* small form ou Hfsm, du groupe des Rickettsies (52). Des études cliniques rétrospectives révèlent une association entre l'infection par le FeLV et l'hémobartonellose chez le chat. Les animaux atteints de leucose ont un risque plus élevé d'être infectés par *H felis*. Au contraire, il y a peu d'évidence concernant une relation de synergie entre l'infection par le FIV et l'hémobartonellose. Bien que Hfsm soit modérément pathogène lors d'inoculations expérimentales et lors d'infections naturelles chez le chat, il semble que le FeLV agisse en synergie avec Hfsm pour potentialiser sa pathogénicité. L'anémie engendrée apparaît plus sévère. La façon dont les deux agents agissent en synergie reste inconnue. Il faudrait refaire l'étude avec un nombre plus important d'animaux et des chats coinfecteds avec différentes souches des virus FIV et FeLV pour déterminer si l'interaction entre ces rétrovirus et *H felis* est souche-dépendante. Trois possibilités existent pour la séquence chronologique des infections :

- les chats sont infectés en même temps par les deux agents,
- les chats infectés par le FeLV ou *H felis* sont ensuite infectés par le second agent,
- certains auteurs enfin affirment que l'infection par le FeLV se produit puis prédispose à *H felis*.

L'étude a conforté le dernier scénario.

### 3.2 Le syndrome d'immunodéficience acquise féline ou sida du chat

Il existe trois genres de rétrovirus : les *oncovirus*, les *spumavirus* (dont le rôle pathogène n'est pas encore clairement établi, à l'origine d'une forme d'infection persistante sans signe clinique apparent) et les *lentivirus*. Ce sont ces derniers qui nous intéressent ici : les *lentivirus* (anciennement appelés virus lents) sont des rétrovirus non oncogènes associés à des affections inflammatoires chroniques. Les signes pathologiques divers ne se manifestent que plusieurs années après l'infection, comme dans le syndrome d'immunodéficience acquise féline ou sida du chat. Le FIV, agent responsable, est un *lentivirus* qui est morphologiquement et biochimiquement similaire au HIV mais antigéniquement distinct. Les recherches actives menées sur l'infection par le HIV ont profité à la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le FIV.

Le FIV est responsable d'une destruction progressive du système immunitaire, aboutissant à un déficit immunitaire majeur. L'infection par le FIV se caractérise classiquement par une réduction progressive dans le sang du nombre de lymphocytes T CD4+. La perte progressive de ces lymphocytes résulte de la combinaison d'effets cytopathogènes du virus et de phénomènes immunopathologiques liés à la réponse immunitaire antivirale. Différents mécanismes physiopathologiques sont proposés pour expliquer la destruction progressive des lymphocytes (132):

- la cytotoxicité virale

Dans les organes lymphoïdes, le FIV peut infecter et détruire directement les lymphocytes T CD4+ mais l'infection peut également se propager par le biais des monocytes/macrophages et des cellules dendritiques, elles mêmes infectées ou transportant simplement le virus. Ces dernières sont détruites par les lymphocytes CD8+ cytotoxiques ; or, elles jouent un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire par la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+ et dans l'activation lymphocytaire.

Arrêtons-nous sur les cellules de Langherans et le FIV. Au niveau de tous les épithéliums de revêtement de l'organisme, la population des cellules de Langherans représente la première cible et le réservoir potentiel du FIV ; leur fonction de présentation des

antigènes aux lymphocytes CD4 ganglionnaires en fait un véritable « cheval de Troie » dans la diffusion du virus. En humaine, des travaux ont montré que dans la peau cliniquement saine des malades porteurs du VIH, on observe une disparition progressive de la population des cellules de Langerhans au cours du développement de la maladie et le génome du VIH peut être détecté dans l'épiderme. La cellule de Langerhans est capable de fixer et internaliser, par endocytose dépendante de récepteurs, les protéines d'enveloppe du VIH. Si la peau, bien protégée par l'existence de la couche cornée, n'est pas une voie réellement permissive pour la pénétration du virus, il n'en est pas de même pour les muqueuses qui sont caractérisées par l'absence de cette couche cornée.

La proportion de cellules infectées par le FIV est très faible et il n'y a pas assez de virus à un temps donné pour rendre compte de la totalité des pertes cellulaires. D'autres mécanismes, indirects, semblent être en jeu.

- la cytotoxicité indirecte : l'apoptose ou la mort programmée de la cellule

Au cours de la phase chronique, un taux important de mort cellulaire par apoptose des lymphocytes périphériques et ganglionnaires non infectés est observé. Cette apoptose est corrélée à la progression de l'infection. Les cellules folliculaires dendritiques sont également concernées. Cette mort par apoptose touche plus volontiers la population de lymphocytes T CD4+. L'interaction d'une cellule présentatrice d'antigène infectée avec un lymphocyte T CD4+ enclenche le processus d'apoptose. Les cellules présentatrices d'antigène induisent préférentiellement la destruction des lymphocytes TCD4+ Th1 par apoptose et des cellules Th2 par infection.

- la lyse CTL-dépendante des cellules infectées

L'infection provoque une forte réponse CTL qui s'avère efficace pour le contrôle de la virémie pendant la phase asymptomatique. Le taux de CTL spécifiques est inversement corrélé avec la charge virale et la progression de la maladie. Mais progressivement la réponse CTL devient inefficace : virus mutants, CD4+ non fonctionnels...

- théorie du superantigène

Les superantigènes sont des molécules qui court-circuitent le système immunitaire, entraînant une activation massive des cellules T. Certains peptides du FIV auraient les propriétés de superantigènes pouvant induire une prolifération anarchique de clones autoréactifs et une suppression immune car les cellules précédemment activées meurent ou sont détruites par d'autres cellules T.

- rôle de l'activation cellulaire

Certaines cytokines pro-inflammatoires produites, dont l'IL1, le TNF $\alpha$  ou l'IL6 augmentent la réplication virale. Par leur chimiotactisme, elles attirent les leucocytes, favorisant leur infection.

- épuisement du système immunitaire

L'activation anarchique des cellules T et la destruction des lymphocytes CD4+ entraîne un renouvellement cellulaire important. Cette infection persistante des organes lymphoïdes aboutit en quelques années à une destruction du système immunitaire. Une étude a comparé le profil lymphocytaire de vingt chats normaux avec celui de chats FIV+ (117). L'étude montre que les animaux naturellement infectés par le FIV ont un pourcentage de lymphocytes T CD4+ diminuant significativement et qu'au contraire, le pourcentage de lymphocytes T CD8+ augmente significativement. Au final, le rapport CD4+/CD8+ est réduit

significativement chez les chats FIV+ (qu'ils soient en phase asymptomatique ou en phase de sida) comparés aux chats sains.

- variabilité des souches

La genèse continue de nouveaux variants antigéniques échappant au système immunitaire facilite l'infection et la destruction des lymphocytes T CD4+ restants.

Le syndrome d'immunodéficience survient en fin d'infection, il se traduit par une sensibilité accrue aux infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires et une symptomatologie significativement plus sévère.

Les rétrovirus sont donc associés à des mécanismes pathogéniques variés : ils participent à des désordres d'ordre immunitaire mais aussi à la tumorigenèse envisagée dans la partie qui suit. Il est probable que l'expression normale de séquences rétrovirales joue un rôle dans la physiologie cellulaire, dans l'embryogenèse, la prolifération, la différenciation et diverses fonctions cellulaires. L'expression anormalement accrue de ces séquences pourrait être responsable, non seulement de l'oncogenèse, mais aussi de phénomènes immunitaires et d'affections inflammatoires chroniques. En dermatologie humaine, on associe les rétrovirus au psoriasis, dermatose chronique caractérisée par des plaques rouges recouvertes d'épaisses squames blanches. La caractéristique principale de la lésion est une prolifération des kératinocytes associée à des troubles de leur différenciation. La maladie comporte des troubles immunitaires et pourrait être due à un dysfonctionnement des lymphocytes T. Les points d'impact principaux pourraient être le kératinocyte lui-même ou le lymphocyte. L'expression accrue de séquences rétrovirales, leur transposition ou leur intégration dans le génome peuvent aboutir à l'activation de gènes impliqués positivement dans la croissance cellulaire comme des gènes des facteurs de croissance ou les oncogènes. Inversement, les mêmes anomalies de l'expression rétrovirale peuvent aboutir à l'inactivation de gènes impliqués négativement dans la croissance ou la différenciation cellulaire, comme les anti-oncogènes. Si ces anomalies survenaient dans le kératinocyte, elles expliqueraient parfaitement sa prolifération excessive et les troubles de sa différenciation. Cependant, le lymphocyte T est la cible principale des deux rétrovirus humains connus. La réponse immunitaire anormale induite pourrait aboutir à la prolifération du kératinocyte par l'intermédiaire de la production de nombreuses cytokines (67).

### **III. Le pouvoir oncogène des virus**

De nombreux virus sont capables d'induire des tumeurs, notamment cutanées, chez l'animal et seulement un petit nombre chez l'homme. La capacité d'un virus à induire la formation de tumeurs définit son pouvoir oncogène. La découverte des virus oncogènes a non seulement permis d'identifier un agent étiologique du cancer, mais elle a également été à l'origine de travaux fondamentaux qui ont contribué à une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogenèse et ont permis d'établir l'origine génétique de la plupart des cancers, viro-induits ou non.

# 1. Les apports historiques de l'expérimentation sur des hôtes animaux infectés par des virus

## 1.1 Notions de pouvoir oncogène, immortalisation et transformation

La pierre angulaire de l'étude du pouvoir oncogène des virus a été la détection d'agents ultrafiltrants transmissibles au sein de tumeurs chez l'animal, par deux groupes de chercheurs, vers 1910. D'abord, des chercheurs danois montrent qu'il est possible de transmettre une forme de leucémie aviaire en injectant à un poulet sain un ultrafiltrat de cellules leucémiques provenant d'un animal malade. Puis, Peyton Rous montre qu'un extrait filtré de cellules tumorales de poulet atteint de fibrosarcome, appelé aujourd'hui sarcome de Rous, provoque dans tous les cas l'apparition d'une tumeur identique à celle d'origine. Dans les années 60, avec l'avènement des cultures cellulaires, on a montré que les cellules infectées par le virus du sarcome de Rous produisent ce virus mais sont aussi capables de se diviser de façon illimitée. Cette propriété est caractéristique du phénomène d'immortalisation qui accompagne le processus d'oncogenèse. Ces mêmes cellules adoptent une nouvelle morphologie (elles évoluent vers un phénotype tumoral) et de nouvelles propriétés de croissance, ces propriétés caractérisent la transformation cellulaire (102).

## 1.2 Vers la découverte des mécanismes de transformation cellulaire

Ayant reconnu le rôle de certains virus dans la formation de tumeurs chez l'animal, plusieurs questions se posent quant aux mécanismes mis en jeu lors de la transformation cellulaire.

- le virus persiste-t-il dans la cellule durant toutes les étapes du processus néoplasique ? La première hypothèse considérée a été celle de la non-persistance du virus dans la cellule : le virus induirait une modification génétique héréditaire. Les cellules transformées perdraient le génome viral ou n'exprimeraient plus les marqueurs viraux (ARN, protéines) après quelques divisions. L'autre hypothèse suggère au contraire que le virus resterait dans la cellule pendant tout le processus de transformation. Donc, pour prouver l'origine virale des tumeurs, il faut soit démontrer le rôle du virus dans l'initiation et le maintien de la transformation, soit démontrer la présence du virus et de son génome ou des protéines virales dans toutes les cellules tumorales. Dans la majorité des cas, la présence d'éléments viraux est requise à la fois pour l'initiation et le maintien du processus de transformation.
- si le virus persiste, sous quelle forme ?  
Le génome viral peut être libre ou, le plus fréquemment, intégré à l'ADN cellulaire, c'est toujours le cas pour les rétrovirus.  
Le génome viral peut être présent intégralement, comme très souvent avec les rétrovirus ou partiellement, c'est le cas de plusieurs virus à ADN. Certaines régions du génome sont constamment détectées dans les cellules tumorales ; cette observation peut nous renseigner sur leur importance au sein du génome viral.

▪ Quel est le rôle du génome viral dans la transformation ?

Le virus intervient soit en modifiant la nature de l'information génétique portée par la cellule, soit en apportant une information nouvelle susceptible d'altérer les propriétés de croissance des cellules.

### 1.3 Le modèle des rétrovirus oncogènes : notions d'oncogène et proto-oncogène

Les rétrovirus sont des virus à ARN dont la caractéristique majeure est de pouvoir répliquer leur génome en ADN grâce à l'enzyme transcriptase réverse qu'ils apportent avec eux dans la cellule. Cet ADN, nommé provirus, peut être intégré au génome de la cellule hôte sans effet pathogène et être transmis aux cellules filles. C'est sous cette forme que le génome rétroviral persiste.

Tous les rétrovirus ne sont pas oncogènes. Ils sont divisés en trois genres : les *lentivirus*, les *spumavirus* et les *oncovirus*, seuls ces derniers sont oncogènes ; ils sont retrouvés chez de nombreuses espèces animales : reptiles, poissons, oiseaux, rongeurs, primates, chat (FeLV), un seul a été isolé chez l'homme, le HTLV1 ou Human T cell Lymphotropic Virus de type 1.

Des chercheurs ont comparé deux rétrovirus oncogènes : l'ALV (virus des leucémies aviaires) et le RSV (virus du sarcome de Rous). L'ALV induit des tumeurs chez le poulet avec une fréquence très basse et dans des délais de plusieurs mois. Toutes les cellules tumorales contiennent le virus mais la plupart des cellules infectées ne sont pas transformées. Ceci suggère que la présence du virus est nécessaire mais n'est pas suffisante pour induire la formation de tumeurs. A l'opposé, l'infection des animaux par le RSV est suivie de l'apparition rapide de tumeurs. Les génomes des deux virus sont identiques à l'exception d'un gène supplémentaire présent uniquement chez le RSV : le gène Src. Ce gène, après clonage, induit à lui seul une transformation cellulaire identique à celle induite par le virus RSV en entier. On définit alors la notion d'oncogène : gène ayant une activité positive sur la croissance cellulaire et contribuant à une prolifération incontrôlée des cellules dans lesquelles il est exprimé. Le gène Src est le premier oncogène viral découvert. D'autres chercheurs ont montré ensuite que ce gène était présent dans toutes les cellules d'un poulet non infecté mais aussi dans d'autres espèces animales y compris l'homme. En infectant des poulets avec un virus RSV modifié par perte du gène Src, on obtient, au bout de délais plus longs qu'avec le RSV complet, des tumeurs dont les cellules contiennent le virus complet, reconstitué à partir de l'homologue cellulaire du gène Src, par le phénomène de recombinaison. Dès lors, selon son origine virale ou cellulaire, l'oncogène Src est respectivement noté v-Src et c-Src. Un gène cellulaire peut, dans certaines circonstances, se comporter comme un oncogène. On définit alors la notion de proto-oncogène, qui est la contrepartie normale d'un oncogène (« à l'origine d'un oncogène »). Le passage du proto-oncogène à l'oncogène se fait par mutations ou surexpression du proto-oncogène sous l'influence virale (102).

Le génome rétroviral répond à un schéma d'organisation précis : il comporte une séquence *pol* codant pour la transcriptase réverse, une séquence *gag* codant pour les protéines de structure et une séquence *env* pour les protéines d'enveloppe. Les *oncovirus* possèdent en plus le gène onc responsable de la transformation maligne des cellules. De part et d'autre du génome, les séquences LTR (Long Terminal Repeat) régulent la transcription du génome viral.

Les rétrovirus induisent des tumeurs selon un autre mécanisme : l'insertion mutationnelle. Lorsque l'ADN du provirus s'intègre dans le génome cellulaire de façon aléatoire, il peut parfois s'installer à proximité d'un proto-oncogène cellulaire, normalement

peu exprimé, mais qui, sous contrôle du virus, va se surexprimer et induire la prolifération cellulaire.

En résumé, les rétrovirus sont des agents transformants particulièrement efficaces, deux mécanismes leur permettent d'induire la prolifération des cellules infectées:

- un mécanisme direct : l'acquisition et l'activation d'un proto-oncogène cellulaire : l'intégration du rétrovirus dans le génome cellulaire peut s'accompagner d'un phénomène de recombinaison, conduisant à la capture d'information génétique d'origine cellulaire, comme un proto-oncogène, par le virus. L'acquisition du pouvoir transformant se fait dans un second temps, soit par la surexpression du proto-oncogène emporté par le virus, soit par l'activation par mutation du proto-oncogène en oncogène, lors des cycles de réplication virale ou de réplication cellulaire ;
- un mécanisme indirect : l'insertion mutationnelle : après conversion de l'ARN viral en ADN, celui-ci est intégré par recombinaison dans le génome de la cellule infectée, de façon aléatoire. La transcription de l'ADN intégré aboutit à la synthèse d'ARN. L'intégration du virus au voisinage d'un proto-oncogène peut aboutir à son activation.

## 2. Oncogènes et anti-oncogènes

Parmi les facteurs mis en jeu dans la physiopathologie de la carcinogenèse cutanée, on peut distinguer :

- des facteurs génétiques, les expériences précédentes en ont permis la découverte ;
- des facteurs environnementaux, dont les virus.

Ces facteurs sont intimement liés. Penchons-nous sur les facteurs génétiques. La différence capitale entre des cellules normales et des cellules tumorales réside dans de discrets changements sur des gènes spécifiques contrôlant la prolifération cellulaire et l'homéostasie des tissus, plus d'une centaine ont déjà été identifiés. Deux types de gènes dominent la scène en cancérologie : les oncogènes et les anti-oncogènes.

### 2.1 Les oncogènes : gènes promoteurs de tumeurs

La capacité des virus oncogènes à transformer directement des cellules est due à l'expression d'un ou de plusieurs oncogènes codés par ces virus. Bien que la plupart des gènes viraux ne soit pas étroitement reliés aux gènes cellulaires, les oncogènes des rétrovirus sont dérivés d'une classe de gènes cellulaires hautement conservés au cours de l'évolution. Ces gènes cellulaires sont normalement présents chez toutes les espèces, des levures à l'homme. Comme nous l'avons vu précédemment, ils ont d'abord été identifiés par leur étroite homologie avec les oncogènes rétroviraux, ses membres ont donc été appelés proto-oncogènes. La plupart remplissent des rôles importants dans la croissance et le développement cellulaires normaux.

Ils sont physiologiquement exprimés dans toute cellule normale où ils occupent des fonctions clés, en codant pour des protéines à activité :

- de facteurs de croissance ;
- de récepteurs de facteurs de croissance ;
- de seconds messagers cellulaires ;
- de protéines nucléaires jouant le rôle d'activateur transcriptionnel.



Ces gènes peuvent être activés, c'est-à-dire que leur activité stimulatrice de la prolifération cellulaire est accentuée par divers mécanismes moléculaires : mutations, réarrangements.

Leur expression et leur activité sont étroitement contrôlées, les proto-oncogènes deviennent actifs lorsqu'ils sont présents chez les rétrovirus. La question est de savoir ce qui distingue fonctionnellement l'oncogène viral de son homologue cellulaire normal. La comparaison génétique rigoureuse de la séquence de l'oncogène viral et du proto-oncogène cellulaire révèle plusieurs différences, le premier serait une version tronquée ou modifiée du second. Il est possible d'identifier sur l'oncogène viral plusieurs mutations dites activatrices, qui seraient à l'origine des différences d'activité biologique observées entre le gène cellulaire et l'oncogène viral. La plupart des rétrovirus intègrent leur ADN près d'un proto-oncogène, menant à la dérégulation de l'expression de ce proto-oncogène. Une telle dérégulation le rend constitutivement actif, induisant une transformation morphologique des cellules. Les gènes viraux peuvent aussi inhiber la sénescence cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la stabilité génétique, les mécanismes de défense immunitaire.

## **2.2 Les anti-oncogènes : gènes suppresseurs de tumeurs**

Ces gènes sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire. C'est un déficit de l'expression ou du fonctionnement des protéines codées par ces gènes qui peut entraîner la cancérisation de la cellule.

Le gène p53 est un des chefs de file des anti-oncogènes, des mutations de ce gène se produisent dans environ 50% des cancers humains de tout type. L'intérêt de décrire ce type de gène dans une thèse s'intéressant aux virus et à la peau est lié à l'existence d'interrelations entre les anti-oncogènes et les protéines virales. La découverte de ces gènes a permis de comprendre le pouvoir tumorigène de certains virus comme les *papillomavirus*. Certaines protéines virales des *papillomavirus* sont capables de se complexer à p53, l'empêchant de jouer son rôle normal. p53 participe à plusieurs fonctions cellulaires : contrôle du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, différenciation, plasticité du génome, mort cellulaire programmée. Cette fixation implique une levée de l'inhibition de la prolifération cellulaire et donc un risque de transformation. L'analyse des interactions entre les protéines du papillomavirus et p53 est l'objet de nombreuses études, nous le développons un peu plus loin. En définitive, les mutations de p53 fournissent un avantage sélectif pour l'expansion clonale de cellules précancéreuses et de cellules cancéreuses. La surexpression de p53 est corrélée à une mutation génétique. Ce type de mutation est rencontré dans les carcinomes squamocellulaires du chat (9).

Il est important d'aborder la notion d'oncogènes et d'anti-oncogènes étant donné les liens étroits qui existent entre ces gènes et certains virus. La compréhension de la carcinogenèse cutanée a largement progressé grâce à ces découvertes.

## **3. L'originalité des virus oncogènes à ADN**

Notre exposé s'est concentré jusqu'à présent sur les rétrovirus oncogènes. Qu'en est-il des virus à ADN ? Lorsque l'on compare les virus oncogènes à ADN à leurs équivalents à ARN, on note certaines originalités significatives.

Les virus oncogènes à ADN se retrouvent dans diverses familles virales dans lesquelles figurent souvent d'autres virus sans potentiel oncogène apparent. Ils constituent un ensemble très hétérogène du point de vue taxonomique et cette hétérogénéité se retrouve au niveau des mécanismes mis en jeu dans l'oncogenèse.

La majorité des cellules transformées par ces virus ne sont pas le siège d'une multiplication virale. Multiplication virale et multiplication cellulaire ne peuvent coexister, puisque la première s'accompagne d'un effet cytopathique qui exclue la seconde.

Les oncogènes des virus à ADN ne dérivent pas directement de gènes cellulaires, mais interagissent avec les protéines codées par ces gènes. Certains, comme les homologues des facteurs de croissance de l'épiderme des *poxvirus*, miment les activités des protéines codées par les proto-oncogènes cellulaires. D'autres, telles les protéines E6 et E7 des *papillomavirus*, se fixent et inactivent les protéines cellulaires codées par les gènes suppresseurs de tumeurs.

#### 4. Le rôle des virus dans la genèse des cancers

Une question soulevée par l'observation de cancers associés aux virus est celle du degré de contribution relative du virus dans le processus tumoral. Trois cas de figure se présentent (98):

- les gènes apportés par le virus portent directement toute l'information (ils codent pour une ou plusieurs protéines virales) requise pour la conversion d'une cellule en cellule maligne. La prolifération cellulaire se produit après une période de latence. Puisque le virus apporte toutes les fonctions à la cellule, la présence continue de ce dernier est requise pour le maintien des propriétés malignes de la cellule. Dans certaines circonstances, le haut niveau d'expression d'un seul oncogène rétroviral peut induire des tumeurs malignes, bien que la combinaison de deux oncogènes soit généralement requise pour l'induction directe de tumeurs malignes. La plupart des tumeurs induites par des virus à ADN contiennent plus d'un oncogène viral. Certains oncogènes servent principalement à prolonger la durée de vie de la cellule tandis que d'autres stimulent la croissance et la division cellulaires, les deux fonctions étant nécessaires pour la formation de tumeurs. En l'absence de coopération avec un gène d'immortalisation, l'expression d'un oncogène stimulant anormalement la croissance cellulaire induit aussi généralement la sénescence ou l'apoptose de la cellule, mécanisme potentiel pour protéger l'organisme du cancer. Les gènes d'immortalisation bloquent le mécanisme d'apoptose, l'activité oncogénique est donc forte lorsqu'un gène de transformation et un gène d'immortalisation sont exprimés conjointement ;
- le virus peut apporter une partie seulement de l'information nécessaire au développement tumoral. Il « aide » la cellule sur le point de devenir cancéreuse mais certains changements cellulaires restent nécessaires. Cette situation apparaît de loin comme le mécanisme le plus commun d'induction de cancer. Les changements cellulaires les plus fréquents sont des altérations qui complètent les fonctions virales, auquel cas la présence de l'information génétique virale est encore requise. Dans d'autres cas, les modifications cellulaires ont supplanté les fonctions virales, la persistance du virus n'est pas nécessaire. Ce type de tumeur met en général des mois voire des années, pour se développer ;
- certains virus peuvent induire des tumeurs par un processus indirect. L'infection virale ne fait qu'augmenter la possibilité que les modifications cellulaires se produisent, par activation de l'expression d'un proto-oncogène cellulaire chez certains rétrovirus. Les tumeurs induites par ce type de mécanisme se développent généralement après une très longue période de latence.

En clinique, la meilleure preuve de l'association entre un virus et une pathologie tumorale reste la disparition concomitante du virus et des tumeurs qui lui semblent associées.

Au final, les mécanismes de transformation associés aux virus peuvent être regroupés en trois catégories (102) :

- oncogène viral : le virus exprime une ou plusieurs protéines perturbant la régulation de la division cellulaire, la différenciation cellulaire et/ou les mécanismes physiologiques d'apoptose. Les virus oncogènes agissent soit comme accélérateur en stimulant les gènes d'activation de la division cellulaire, soit en bloquant les anti-oncogènes, mécanisme rencontré chez plusieurs virus à ADN. Les gènes p53 et Rb sont deux gènes suppresseurs de tumeurs fréquemment inactivés par certains oncogènes viraux, telles les protéines E6 et E7 des *papillomavirus* ;
- insertion mutationnelle : tout mécanisme d'insertion du virus dans le génome cellulaire susceptible d'entraîner une prolifération incontrôlée des cellules, soit en surexprimant des gènes cellulaires ayant une activité positive sur la croissance cellulaire, soit en inactivant les anti-oncogènes. Il s'agit en général d'un mécanisme propre aux rétrovirus ;
- cycles de nécrose/régénération : ce dernier mécanisme implique un aspect plus indirect de l'oncogénèse viro-induite, évoqué pour expliquer la genèse des carcinomes hépatocellulaires, à la limite de notre sujet. La destruction des hépatocytes au cours de l'infection virale stimule la régénération du tissu hépatique et donc la division des cellules.

## 5. Les principaux virus oncogènes impliqués dans les tumeurs cutanées chez le chat

Chez le chat, des virus de différentes familles virales sont associés au développement de tumeurs cutanées. On observe une association régulière entre certains virus spécifiques et certaines tumeurs ; des données épidémiologiques indiquent que l'infection par ces virus est un facteur de risque pour le développement tumoral, de l'information génétique virale est retrouvée au sein du tissu tumoral cutané ; enfin l'incidence d'apparition des tumeurs est augmentée chez les chats immunodéprimés, plus sujets aux infections virales et aux tumeurs viro-induites.

Deux types d'infections virales sont envisagés ici :

- les papillomavirus : ces virus à ADN sont capables d'induire des tumeurs le plus souvent bénignes (papillomes cutanés), mais pouvant devenir malignes (sarcoïde félin, carcinome squamocellulaire multicentrique *in situ* ou maladie de Bowen). Nous allons étudier ces virus en détail pour proposer un modèle de carcinogénèse afin d'appliquer concrètement à un virus donné les informations théoriques précédentes ;
- les rétrovirus induisent le plus souvent des tumeurs cutanées malignes :

### ▪ FeLV et lymphome T cutané :

Les lymphomes cutanés à cellules T sont des proliférations malignes de lymphocytes matures, en général auxiliaires inducteurs. Leur expression clinique est principalement cutanéoganglionnaire. L'étiologie est rétrovirale : FeLV chez le chat, HTLV chez l'homme chez qui les formes cliniques les plus fréquentes sont le *mycosis fongoïde* et le syndrome de Sézary.

Ce sont les données de la microscopie électronique qui ont fait naître l'hypothèse d'une participation rétrovirale aux lymphomes cutanés à cellules T. La présence de particules rétrovirales de type C dans les cellules présentatrices d'antigènes, cutanées et ganglionnaires chez des patients atteints de lymphomes cutanés, a été rapportée. Des particules rétrovirales et des figures de bourgeonnement cellulaire ont été mises en évidence dans des cultures de lymphocytes périphériques. Dès lors, on caractérise les oncovirus FeLV et HTLV par leur propriété transformante des lymphocytes T (36).

Un cas de lymphome cutané à cellules T chez un chat est décrit dans la littérature vétérinaire, nous l'envisagerons avec précision en seconde partie de ce travail (141). L'auteur y décrit un lymphome cutané associé à la présence au sein de la tumeur d'ADN du virus FeLV. L'ADN est mis en évidence sur les biopsies cutanées alors que la recherche de l'antigène gp70 par immunohistochimie sur biopsies cutanées s'est avérée négative. De même, la PCR a permis la mise en évidence des gènes du FeLV dans le sérum alors que le test ELISA est négatif. Cela semble indiquer que le virus est présent dans l'organisme uniquement sous forme provirale intégrée aux génomes cellulaires ou que la quantité de formes libres est inférieure aux seuils de détection des autres méthodes que la PCR. Or, les recherches sur les mécanismes de l'oncogenèse semblent indiquer que c'est la forme provirale qui est responsable de l'apparition des tumeurs. Il convient donc de rechercher ce provirus face à toute pathologie tumorale pouvant être associée à la présence du FeLV, l'absence de détection des formes libres ne permettant pas de conclure à la non participation du virus dans la tumeur. La généralisation progressive de la PCR dans l'étude de l'étiologie des tumeurs permettra à l'avenir d'incriminer plus souvent les virus.

#### ▪ **FeSV et fibrosarcome :**

Le FeSV est un mutant du FeLV obtenu par recombinaison du provirus du FeLV avec une partie du génome de l'hôte contenant un proto-oncogène, ce qui fait de lui un virus transformant mais dépendant du virus FeLV pour se répliquer. Le FeSV induit des fibrosarcomes.

Une étude a cherché à comparer la quantité d'ARN de FeLV contenue dans les fibrosarcomes non associés à des sites d'injections vaccinales avec celle contenue dans les fibrosarcomes associés aux sites d'injection de vaccin (88). L'intérêt de présenter cette étude est d'abord qu'elle révèle qu'il n'y ait pas de différences significatives entre les deux groupes précédents mais surtout qu'elle confirme que la quantité d'ARN de FeLV est variable dans les tissus de chats sains, indiquant des différences d'expression des gènes du FeLV lorsqu'ils sont introduits dans des cellules sensibles. L'expression du génome du FeLV est étroitement régulée par des séquences d'ADN proximal, les LTR, qui ont un rôle clé dans cette régulation. Il y aurait une corrélation entre des séquences LTR spécifiques et des schémas d'expression spécifiques résultant. De plus, d'autres facteurs de l'hôte pourraient contrôler l'expression des rétrovirus endogènes. La variabilité d'expression du FeLV au sein des tissus tumoraux pourrait être reliée à l'état de différenciation cellulaire. Une lésion génétique fréquente dans les cancers est la réactivation de gènes qui ne sont normalement actifs que dans les tissus fœtaux. L'augmentation de l'expression de certains gènes pourrait être reliée à l'arrêt de ces cellules à un stade indifférencié.

Cette étude souligne que la transformation tumorale dépend de facteurs liés à l'hôte et de facteurs viraux. Chaque virus oncogène induit un spectre de tumeurs reproductibles chez un hôte donné. Il n'est pas rare pour un virus d'être oncogène chez un hôte mais pas chez un autre.

#### ▪ FIV et développement tumoral :

Il semble que des interactions complexes de facteurs oncogènes soient impliquées dans le développement de lymphomes associés au FIV (lymphomes à cellules B). Pour déterminer si un dysfonctionnement immunitaire joue un rôle dans ce processus, une étude a caractérisé les changements immunologiques progressifs survenant chez deux chats infectés par le FIV de manière chronique et ayant développé un lymphome (11). La présence de provirus intégré dans les génomes cellulaires des cellules tumorales soutient l'association du lymphome à l'infection par le FIV. Plusieurs aspects des déficits immunitaires semblent avoir contribué au développement du lymphome. D'une part, la réduction sévère de la réponse à médiation cellulaire est mise en évidence par la réduction de la prolifération des lymphocytes sanguins périphériques suite à une stimulation par des mitogènes. Il a été proposé que l'une des fonctions de la réponse immunitaire à médiation cellulaire soit la « surveillance tumorale ». Bien que cette hypothèse soit controversée, l'incidence augmentée de certains types tumoraux, dont les lymphomes, chez des individus immunodéprimés et l'observation que ces tumeurs puissent régresser lorsque la réponse immunitaire adaptée est restaurée montre qu'un système immunitaire fonctionnel occupe un rôle dans le contrôle du développement de certaines tumeurs. D'autre part, l'étude montre qu'une hyperactivité des lymphocytes B conduirait au développement de lymphome. Les taux sériques d'immunoglobulines sont élevés chez les deux chats de l'étude, de même que la proportion de lymphocytes B circulants. La production élevée d'IL1 stimule la production d'anticorps et agit en synergie avec l'IL6 (dont la production est aussi augmentée) pour stimuler la prolifération et la différenciation lymphocytaires B. Chez l'homme, dans le cadre de l'infection par le HIV, on a montré que l'IL6 participe à l'activation clonale des lymphocytes B. Dans le cadre de l'infection par le FIV, la stimulation chronique des cellules B prédisposerait à l'émergence de clones immortels de cellules B, résultant de multiples erreurs dans la réplication de l'ADN.

En définitive, il semble que les déficits immunitaires provoqués par une infection par le FIV entraîneraient le développement de lymphome, à travers le déficit de l'immunité à médiation cellulaire et l'hyperactivité des cellules B.

### 6. Les papillomavirus animaux : un modèle de carcinogénèse

Les papillomavirus animaux ont été d'une valeur inestimable dans les recherches sur la biologie virale. Ils ont été étudiés comme agents infectieux dans leur espèce cible, où ils sont responsables de maladies ayant toutes une importance économique ou médicale : papillomatose du trayon chez la vache, sarcoïde équin, papillomatose buccale canine, papillomatose cutanée féline. Ces virus sont aussi grandement utilisés comme modèle des papillomaviruses humaines.

Le pouvoir oncogène des papillomavirus a été mis en évidence pour la première fois par Rous pour le CRPV ou papillomavirus du lapin de garenne. Cette découverte a par la suite été étendue à l'homme et en 1995, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) déclare deux papillomavirus humains HPV16 et HPV18 « carcinogènes » pour l'homme. Depuis, les études in vitro avec des protéines de papillomavirus animaux contribuent grandement à la compréhension des mécanismes de transformation cellulaire. De nombreuses questions se posent encore, notamment celle du site occupé par le virus à l'état latent. Le génome viral, maintenu sous forme épisomale, est souvent retrouvé dans les épithéliums sains, sans signe clinique de maladie, constituant le site accepté de latence virale ; les lymphocytes ont été proposés comme site de latence mais cela reste à prouver.

Malgré leur grande diversité, les *papillomavirus* possèdent une organisation génétique commune. L'information génétique est portée par un seul brin d'ADN et consiste en plusieurs phases ouvertes de lecture ou POL pour la majorité desquelles une fonction est assignée : E5 et transformation cellulaire ; E6 et E7 pour l'immortalisation des kératinocytes, leur transformation et la liaison aux protéines cellulaires p53 et Rb105, respectivement. Une région précoce E et une région tardive L sont définies, précédées d'une région non codante de régulation, qui comporte en particulier l'origine de réplication du génome et des séquences spécifiques reconnues par des facteurs de transcription cellulaire ou viraux (41).

Des études *in vitro* sur deux protéines précoces de *papillomavirus* animaux, E2 et E5, ont contribué à éclairer le processus d'oncogenèse. E2 est un régulateur transcriptionnel ; récemment, son association avec des chromosomes en mitose a été proposée comme mécanisme pour la partition des génomes viraux entre les deux cellules filles lors de la division cellulaire. E5 est la protéine de transformation majeure de plusieurs papillomavirus bovins et humains. E5 régule négativement la communication intercellulaire, active les récepteurs des facteurs de croissance et de nombreuses kinases et inhibe l'expression des molécules de CMH de classe I. Dans ces conditions, E5 favorise l'établissement de l'infection virale par la promotion de la prolifération cellulaire et par l'échappement à la réponse immunitaire.

Les *papillomavirus* sont associés au développement de carcinomes viscéraux, nous ne développons pas les mécanismes mis en jeu, à la limite de notre sujet. En revanche, intéressons-nous à l'implication des papillomavirus dans le développement de tumeurs cutanées. Ces virus sont hautement spécifiques d'espèces, avec une seule exception pour les *papillomavirus* bovins BPV 1 et 2, pouvant infecter les chevaux, ânes et mules qui développent une tumeur à la suite de cette infection : le sarcoïde de Jackson. Cette tumeur ne produit pas de virions mais l'ADN du BPV est présent dans les cellules tumorales dans de multiples copies épisomales dans toutes les cellules cancéreuses. Ses gènes précoces sont transcrits, indiquant un rôle actif du virus dans l'étiologie du sarcoïde. Les gènes tardifs peuvent être occasionnellement transcrits mais aucun virion n'a jamais été détecté dans les sarcoïdes. Il est possible que le virus soit produit à une étape particulière du développement tumoral, ce point nécessite de plus amples recherches. Le virus entraîne la synthèse d'une protéine p53 qui semble être impliquée dans la pathogénèse du sarcoïde, étant donné qu'elle est séquestrée dans le cytoplasme (25).

Le rôle du *papillomavirus* CRPV dans la carcinogenèse cutanée chez le lapin, en relation avec des carcinogènes chimiques a été bien établi ; c'est le premier modèle de carcinogenèse virale chez les mammifères grâce auquel il est possible d'étudier les gènes viraux qui sont nécessaires à l'induction de papillomes, à leur progression vers la malignité et pour souligner la contribution de la constitution génétique de l'hôte au développement de cancer.

Dans cette espèce, on a pu établir que le gène E7 est nécessaire à l'induction des papillomes, tandis que le gène E4 n'est pas nécessaire à cette induction mais l'est pour l'amplification et l'expression de protéines tardives de structure. L'influence du statut génétique de l'hôte sur la maladie est claire grâce à l'observation faite que la majorité des papillomes persiste à l'état bénin chez le lapin de garenne contrairement à ce qui se passe chez le lapin domestique, chez qui ils évoluent en carcinomes. Les chercheurs ont pu prouver une corrélation entre ces différences de sensibilité aux carcinomes et les variations d'une protéine du CMH II (deux haplotypes existent, l'un associé aux populations animales présentant le plus de cancers) d'une part et du gène E6 du virus d'autre part. Le CMH II présente les peptides aux lymphocytes T et l'association d'un certain haplotype CMH II avec la progression de la tumeur suggère que la présentation de cet antigène par cet haplotype n'est

pas optimale. Ces recherches soulignent l'équilibre délicat entre le pathogène et son hôte et la façon dont des différences génétiques peuvent entraîner un déséquilibre entraînant des conditions défavorables à la fois pour l'hôte, sujet au cancer et pour le virus, incapable de se répliquer dans les cellules cancéreuses non permissives.

Aujourd'hui, la plupart des chercheurs accordent aux *papillomavirus* un pouvoir oncogène réel, concernant seulement certains types, en interaction avec des cofacteurs. Ils soulignent que ces virus seraient nécessaires à l'induction des tumeurs mais pas à leur développement.

En conclusion, la connaissance des mécanismes du déroulement de l'infection virale et des réponses de l'hôte associées nous permet de mieux comprendre comment des manifestations cutanées s'observent à la suite de ces infections, et nous encourage à envisager leur classification, selon les mécanismes physiopathogéniques mis en jeu : ceci est l'objet de notre seconde partie.

## Deuxième partie : essai de classification pathogénique des lésions cutanées d'origine virale chez le chat

Nous nous proposons maintenant d'aborder les dermatoses virales du chat sous l'angle de la clinique, objet de l'intérêt du praticien.

La majorité des virus pathogènes des mammifères ont une expression cutanée, ce terme étant pris dans son sens le plus large d'altération de l'aspect ou de la structure du tégument. Il peut s'agir d'une atteinte liée directement à l'action cytolytique du virus ou à un déséquilibre entre le virus et les effecteurs de la réponse immunitaire dirigés contre le virus ; il peut s'agir indirectement des effets secondaires d'une atteinte viscérale profonde.

Dans certains cas, les lésions cutanées sont caractéristiques d'une infection virale donnée. Robert Koch, artisan de la « révolution microbiologique » de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, étudia des critères permettant d'attribuer à un agent pathogène la responsabilité d'une maladie spécifique, ces critères sont dénommés les « postulats de Koch ». Parmi eux : « le microorganisme doit être régulièrement retrouvé au cours de la maladie considérée et associé aux lésions caractéristiques de celle-ci » (100). Le développement de la recherche fondamentale en dermatologie féline a permis, ces cinq dernières années, de rattacher certaines expressions cutanées à une étiologie précise, notamment virale. Le groupe des dermatoses virales, jusque là sous-diagnostiquées, est en pleine évolution grâce à la mise au point récente de méthodes d'identification virale (immunohistochimie, amplification virale, microscopie électronique).

Dans cette seconde partie, nous proposons une classification pathogénique des lésions cutanées viroinduites chez le chat, qui se veut un outil pratique et illustré, en dermatologie clinique.

Le tableau suivant regroupe toutes les dermatoses étudiées dans cette thèse et résume leur classification pathogénique, la première colonne regroupant les trois aspects abordés dans la première partie de ce travail.



Tableau 7: Principales dermatoses viro-induites rencontrées dans l'espèce féline

Schéma pathogénique	Maladie à manifestation cutanée	Virus en cause	Mécanisme pathogénique
<b><u>Dermatoses virales</u></b>	Leucose	FeLV rétrovirus <i>oncogène</i>	Immunosuppresseur, infections chroniques ; oncogène ; cornes cutanées
	Dermatose à cellules géantes	FeLV	Altération néoplasique des kératinocytes par recombinaison avec des oncogènes de la cellule hôte
	SIDA ou immunodéficience féline	FIV rétrovirus <i>non oncogène</i>	Cytosuppression ; immunodépression
	Poxvirose	<i>poxvirus</i> * <i>Orthopoxvirus</i> Cowpox * <i>Parapoxvirus</i> virus de l'ecthyma contagieux	Lésion initiale Virémie et lésions secondaires
	PIF	<i>coronavirus</i>	Dépôt d'IC
	Pseudorage ou maladie d'Aujeszky	alpha <i>herpesvirus</i>	Prurit démentiel et automutilation
	Rhinotrachéite infectieuse féline	<i>herpesvirus</i> type I	Dermatose ulcérate
	Calicivirose	<i>calicivirus</i>	Dermatose ulcérate
	Papillomavirose	<i>papillomavirus</i>	Papillome (« verrues ») ; Fibropapillome ou sarcoïde félin
	Sarcome	FeSV, mutant du FeLV	Fibrosarcome
<b><u>Dermatoses virales et désordres immunitaires</u></b>	Erythème multiforme	<i>herpesvirus</i>	Dermatose érythémateuse
	Vascularite ou vasculite	<i>coronavirus</i> de la PIF	HS III ; dégâts vasculaires
	Polychondrite récidivante	FeLV et FIV	HS II contre collagène
<b><u>Dermatoses néoplasiques</u></b>	Papillome cutané	<i>papillomavirus</i>	Transformation kératinocytes
	Carcinome squamocellulaire	<i>papillomavirus</i>	Transformation kératinocytes
	Fibropapillome ou sarcoïde félin	<i>papillomavirus</i>	Transformation kératinocytes
	Fibrosarcome	FeSV	Transformation fibroblastes

	Lymphome non épithéliotrope	FeLV	Transformation lymphocytes du derme et tissu sous-cutané
	Lymphome épithéliotrope	FeLV	Transformation lymphocytes T de l'épiderme

Pour chaque dermatose, nous présentons brièvement l'agent viral et quelques données épidémiologiques, puis décrivons le déroulement du cycle viral et ses conséquences cutanées, macroscopiques (signes cliniques) et microscopiques (analyse histopathologique des lésions tissulaires et cellulaires sur les biopsies cutanées).

## I. Lésions dues à l'effet cytotoxique direct

Le rôle direct de divers agents viraux dans la genèse des lésions cutanées est clairement étayé par plusieurs types d'arguments. Tout d'abord, les lésions de la peau suivent habituellement de quelques jours la virémie, comme si les manifestations cutanées étaient rapidement consécutives à la dissémination du virus dans la peau. De plus, la preuve de la présence du virus au sein des lésions cutanées est faite, par l'observation de leurs effets cytopathogènes et par la mise en culture virale positive à partir de prélèvements biopsiques de lésions cutanées. Ces lésions sont la conséquence directe de la prolifération virale avec le développement d'un effet cytopathogène.

Dans ce chapitre, nous traitons des dermatoses associées à la poxvirose, à l'herpesvirose, à la calicivirose et du développement de cornes cutanées.

### 1. Poxvirose

#### Agents viraux et épidémiologie

Les *poxvirus* sont des virus enveloppés, à ADN bicaténaire dont la réplication a lieu dans le cytoplasme. Ils comptent parmi les plus gros virus, sont stables dans l'environnement. Les poxviroses peuvent affecter des hôtes très divers (mammifères, oiseaux, insectes). Elles présentent quelques fois des tumeurs vraies (fibrosarcome du lapin, tumeur de Yaba du singe), le plus souvent des pseudotumeurs (myxomatose du lapin, variole cutanée aviaire) et enfin des formes inflammatoires habituellement mineures (*cowpox* virose du chat) (104). Nous restreignons notre étude à deux virus susceptibles d'infecter le chat : le virus *cowpox* (genre *Orthopoxvirus*), agent de la variole bovine et le virus de l'ecthyma contagieux (genre *Parapoxvirus*), responsables de lésions cutanées dans l'espèce féline.

#### **Particularités du virus *cowpox***

Malgré son nom, le virus *cowpox* est peu prévalent chez le bétail. Il a pour réservoir des petits rongeurs sauvages (souris, campagnols, mulots...). Ces derniers n'expriment pas de signes cliniques (15). L'incidence de la poxvirose chez le chat augmente notablement en automne, ce qui est à relier à une augmentation du nombre et de l'activité des petits mammifères sauvages à cette saison. Une étude rétrospective menée en Allemagne s'est intéressée à la distribution saisonnière de cette infection pour mieux comprendre sa dynamique (114). La majorité des cas de *cowpox* virose confirmés par PCR (80% environ) chez le chat se produisent entre juillet et octobre, avec un pic en septembre. Cette distribution saisonnière correspond bien à celle également décrite en Grande Bretagne. L'infection des petits mammifères sauvages varie elle-même de manière saisonnière avec des taux de prévalence en anticorps allant de 30 à 70% dans la population britannique de campagnols.

Toutes les souches de virus ne sont pas identiques et leur pathogénicité chez le chat varie en fonction de leur origine géographique (14, 103).

Le chat se contamine par transmission transcutanée ou par morsures (fréquemment localisées à la tête ou sur les membres antérieurs) lors de parties de chasse avec les rongeurs ou bien par transmission oronasale. Il n'y a pas de prédisposition de sexe, de race ou d'âge.

Les chats ruraux, chasseurs et vivant en liberté sont plus exposés à l'infection. Un chat né dans une ferme puis adopté et vivant alors en ville peut aussi être porteur de l'infection (61).

Le risque zoonotique existe, il est préférable de ne pas laisser manipuler les chats infectés par des enfants, des personnes immunodéprimées ou présentant des lésions cutanées représentant une porte d'entrée. Une étude faisant état des nouveautés épidémiologiques sur les viroses fait ressortir que les épidémies virales sont en perpétuelle évolution quant aux signes cliniques qu'elles provoquent, à leur durée et leur disparition et quant à l'émergence de nouvelles maladies (87). Cette évolution est principalement reliée à trois facteurs : l'agent étiologique, l'hôte et son environnement. Au siècle dernier, le virus de la variole ou *smallpox* était ubiquitaire et son éradication a été rendue possible en 1980 par une large campagne de vaccination menée par l'OMS à l'échelle mondiale. La vaccination a été arrêtée et ces dernières années, le risque zoonotique de l'infection poxvirale retient toute l'attention des scientifiques, confrontés à une population à nouveau sensible. Le virus *cowpox* infectant un large spectre d'hôtes, le terme « *cowpox-like* » virus a été introduit pour désigner tous les virus *cowpox* isolés chez d'autres espèces que le bétail, l'espèce féline notamment (14). Le fait que ce virus soit fréquemment isolé de chats domestiques aide à la compréhension de l'épidémiologie des cas de poxvirose humaine dans les zones urbaines. De nos jours, les contacts chats/humains deviennent plus fréquents que les contacts bovins/humains et le chat tend à devenir la première source de contagion pour l'Homme. Un laboratoire allemand<sup>1</sup> spécialisé dans la surveillance des poxviroses fournit des avis scientifiques concernant tous les aspects des *poxvirus* qui affectent divers animaux dont le chat. Il constate une augmentation brutale des zoonoses dues aux infections par des *poxvirus*. Dans deux cas, les observateurs ont pu retrouver rétrospectivement la source de l'infection par l'analyse de la séroconversion chez des chats. Dans un cas, un chaton a transmis par griffure le virus à trois patients, qui ont tous développé des lésions cliniques caractéristiques. Les résultats de cette enquête montrent à l'évidence une augmentation des infections par des *Orthopoxvirus* chez l'homme et l'animal et souligne l'importance des recherches futures sur le mode de transmission et sur les réservoirs de ce groupe de virus (45).

### **Particularités du virus de l'ecthyma contagieux ou *orfvirus***

L'*orfvirus* est essentiellement rencontré sur les ovins et les caprins, chez qui il provoque des manifestations cutanées de forte morbidité et de faible mortalité, et ce partout dans le monde. Le risque zoonotique existe. La contagion au chat reste exceptionnelle mais existe.

### Pathogénie de l'infection cutanée

Aux trois types cliniques de poxviroses correspondent trois types pathogéniques, qui éclairent sur le mécanisme d'évolution des symptômes et des lésions (104) :

- lésions mineures ou bénignes (type vaccine) avec lésion primaire localisée, sans virémie suffisante pour une généralisation grave de lésions secondaires, l'immunité locale étant rapidement installée;

---

<sup>1</sup> WHO Center for collection and evaluation of data on comparative virology, Consulting laboratory for *poxviruses*, Institute of medical microbiology, Infectious and epidemic disease ; Veterinaerstraat 13, D-80539 Munich, Germany

- lésions majeures ou graves (type variole), comprenant successivement virémie élevée, souvent fébrile, lésions primaires au point d'inoculation puis secondaires de généralisation lymphohématogène viscérale (foie, rate, ganglions, lieux d'active multiplication virale) ;
- lésions tumorales ou pseudotumorales avec hyperplasie considérable et possible évolution néoplasique.

Nous avons déjà décrit dans la première partie de cette thèse les interactions chat/*poxvirus* (voir I.6 page 48) durant l'infection virale, revenons ici sur l'essentiel nous permettant de comprendre les lésions cliniques des deux poxviroses étudiées chez le chat. Lors de l'inoculation par voie transcutanée (la voie nasale étant possible), le virus *cowpox* subit une réplication locale au site d'entrée, responsable de la lésion primaire. La dissémination du virus par voie lymphatique et sanguine est probablement responsable d'une virémie suivie de l'apparition de multiples lésions secondaires. Durant la phase virémique, le virus peut être isolé à partir de nombreux organes, en particulier le tissu lymphoïde, le tractus respiratoire, la peau (64). L'infection génère une immunité efficace, parfois croisée.

### Symptomatologie et lésions cutanées

Les *poxvirus* engendrent des éruptions spécifiques ou « pock » en anglais dont le développement et la progression sont caractéristiques : papules, nodules et surtout vésiculopustules ombiliquées se succèdent, laissant parfois des cicatrices indélébiles, si la lame basale est détruite (139).

#### **Particularités du virus *cowpox***

Depuis la première observation par THOMSETT *et al.* (140) d'une infection à *poxvirus* chez le chat en 1978, de nombreux cas ont été décrits si bien que le chat domestique est maintenant l'espèce dans laquelle le plus de cas de virose induite par le virus *cowpox* sont diagnostiqués. Ces cas rejoignent une symptomatologie commune.

Bien que les chats soient présentés à la consultation avec de nombreuses lésions, la majorité ont un antécédent de lésion initiale unique située au site d'inoculation, à savoir le lieu de morsure, souvent les parties crânielles du corps : tête, cou, lèvres, base de l'oreille (61), membres antérieurs et aussi postérieurs (58), espaces interdigités (61). Elle est en général discrète, évoquant une piqûre ou une blessure de sortie mais peut parfois évoluer à la faveur d'une surinfection en abcès, voir en cellulite. Cette lésion est une macule érythémateuse qui s'ulcère rapidement.

Après une dizaine de jours en moyenne (correspondant à la réplication virale locale), se produit la phase de virémie, conduisant à la formation de multiples lésions cutanées secondaires (souvent plus de dix). Il s'agit de petites macules érythémateuses évoluant en nodules de 20mm de diamètre qui grossissent et se transforment en papules de 0,5 à 2cm de diamètre qui croissent en deux à trois jours pour donner des lésions papuleuses ulcérées et rondes de 0,5 à 2cm de diamètre. Ces lésions sont distribuées sur tout le corps (tête, oreilles, ligne du dos, thorax, pattes, coussinets) :

- 93% des chats atteints présentent plus de cinq lésions et 76% plus de dix ;
- 76% ont des lésions de la face, de la tête, des oreilles, du cou et du dos ;
- 66% ont des lésions sur les flancs ;
- 56% ont des lésions sur la face ventrale de l'abdomen et du thorax (13).

Ces lésions finissent par s'ulcérer et se recouvrir de croûtes épaisses bien délimitées. Les ulcères sont caractéristiques : à bords francs, ils donnent l'impression d'avoir été commis

à l'aide d'un trépan à biopsie **(61)**. Les lésions ulcérées sont suintantes et dépilées et peuvent dégager une odeur très désagréable ; il est possible de décoller facilement l'épiderme dans ces zones, où il subsiste encore en périphérie. Le prurit est variable et peut être intense, l'animal se lèche. Le stade « vésicule » n'est pas toujours facile à voir chez le chat dont la peau est fine alors que des microvésicules sont visibles sur les biopsies.

Des ulcères de la cavité buccale et de la langue s'observent dans moins de 20% des cas **(61)**.

Les signes systémiques concomitants à la virémie sont modérés, voire absents (cas 2 **(61)**), sauf si le chat est immunodéprimé : abattement, fièvre, inappétence et diarrhée transitoire. D'autres chats montrent de discrets signes respiratoires sous forme d'un coryza séreux et d'une conjonctivite **(14)**.

Globalement, l'infection se manifeste par des lésions cutanées caractéristiques, chaque cas présente cependant son originalité, comme en témoignent les synthèses cliniques suivantes :

- chat présentant des lésions nummulaires ulcérées, dispersées sur l'ensemble du corps, avec ulcère important de la patte antérieure gauche et notion d'atteinte linguale **(61)** ;
- chaton atteint d'une dermatose papulo-nodulaire et ulcéro-croûteuse multifocale, ayant initialement atteint la face, en voie de généralisation à la portion antérieure du corps avec une contagiosité humaine apparente **(61)**.

Après surinfection bactérienne, il existe une variété de présentations cliniques. La confirmation par l'examen histopathologique est souvent utile pour distinguer l'infection poxvirale d'autres affections cutanées : granulome éosinophilique, tumeur de la peau, pyodermite, blastomycose, pemphigus **(144)**.

Lors d'évolution favorable, la guérison se produit progressivement en quatre à six semaines sans traitement, laissant de petites cicatrices indélébiles, ensuite dissimulées sous le poil **(61)**. Dans certains cas, devant l'importance et la forte progression des lésions cutanées qui ne répondent pas aux traitements **(61, 58)**, l'animal est euthanasié, souvent avant que les résultats de l'examen histopathologique ne permettent de porter le diagnostic. Lors de surinfections bactériennes ou de rétroviroses associées (infection concomitante par le FIV ou le FeLV), des cas sévères avec généralisation dramatique des lésions cutanées et pneumonie sont décrits, entraînant le décès de l'animal. Le virus FIV a été associé, par exemple, à des évolutions fatales de poxvirose mais la présence d'un test FIV positif n'indique pas nécessairement un pronostic réservé car 30% des chats atteints de poxvirose et FIV positifs ne présentent que des formes mineures de la maladie **(110)**.

La pneumonie est une complication sévère qui rend très sombre le diagnostic. Dans la littérature, on ne trouve que deux cas où l'infection poxvirale est associée à une pneumonie chez le chat, la première description fût faite par Hinrichs *et al.* **(77)**.

Enfin, il existe des présentations cliniques inhabituelles de l'infection du chat par le virus *cowpox*, un article en rapporte quatre, illustrant les variations par rapport aux manifestations habituelles de l'infection cutanée **(54)**. Les quatre chats vivent en Grande Bretagne et ont pour seul point commun de chasser des rongeurs.

- cas 1 : le chat présente une dermatose aiguë non prurigineuse, les lésions cutanées sont des ulcérations croûteuses confinées aux lèvres et approximativement symétriques : des ulcères sont retrouvés sur le palais mou et la portion caudale de

la langue. Le chat guérit en trois semaines. Ce cas tire son originalité des ulcérations à la jonction cutanéomuqueuse orale ;

- cas 2 : l'animal présente un gonflement des membres antérieurs, avec ulcération des coussinets évoluant en nécrose du membre antérieur, et un érythème disséminé. La peau du membre se nécrose et des lésions apparaissent sur le tronc. Le chat tombe en dépression et en anorexie, il est finalement euthanasié ;
- cas 3 : l'animal présente de la toux et apparaît choqué ; une ulcération des amygdales et de la portion caudale de la cavité buccale est notée ainsi qu'une hypertrophie légère des nœuds lymphatiques sous mandibulaires. Les lésions disparaissent trois mois après la présentation de l'animal. Ce cas ne présentait pas de manifestations cutanées : c'est son originalité ;
- cas 4 : le chat présente un membre enflé et une nécrose de deux doigts plus quelques lésions sur la tête. Six mois après sa présentation clinique initiale, un débridement de peau est pratiqué pour remplacer la peau nécrosée par du tissu sain, la guérison se produit en deux semaines. Son originalité vient du fait que la littérature ne rapporte pas de telles déformations.

### **Particularités du virus de l'ecthyma contagieux ou *orfvirus***

Chez les petits ruminants, les lésions cutanées suivent l'évolution classique des poxviroses : papules, nodules, vésicules, croûtes souvent coalescentes et surélevées par une prolifération dermique importante à l'aspect verruqueuse, guérissant spontanément.

Chez le chat, un seul cas de suspicion d'ecthyma contagieux a été décrit (131). L'animal présente de larges lésions croûteuses sur la tête et le dos attribuées à un *Parapoxvirus*.

HUBERT (80) rapporte lui aussi le cas d'un chat présentant une dermatose qui semble compatible avec un ecthyma contagieux. L'animal est un jeune mâle âgé de deux mois qui vit en région rurale : ces données sont compatibles d'un point de vue épidémiologique. Le chat présente des lésions érythémateuses et croûteuses localisées essentiellement au niveau de la face (lèvres, menton, pourtour des yeux, face interne des oreilles) et autour de l'anus ; ce type de lésion apparaît compatible du point de vue clinique. Les biopsies montrent une vacuolisation des kératinocytes superficiels et un derme inflammatoire. La mycologie révèle la présence d'*Alternaria* spp non pathogène. La recherche par PCR sur les biopsies s'avère négative pour les virus FHV1, FIPV, FIV, FeLV et *cowpox*. Les lésions guérissent sous quatre semaines, avec pour seul traitement leur désinfection et une couverture antibiotique. Même si ce cas paraît compatible épidémiologiquement et cliniquement avec un ecthyma contagieux, l'*orfvirus* n'a pas pu être formellement identifié. Les photographies (Photographie 1 à Photographie 14) retracent l'évolution des lésions cutanées d'ecthyma contagieux suspecté chez ce chat.

### Lésions histologiques

Les lésions microscopiques cutanéomuqueuses des poxviroses animales sont tissulaires et cellulaires (104). Les lésions tissulaires s'expliquent par trois mécanismes pathogéniques et se rangent en trois catégories :

- *lytique* (liée à la multiplication virale), dans l'épiderme, avec formation de vésicules souvent surinfectées, dégénérescence ballonnante et réticulaire, œdème

et hémorragies, les lésions pouvant intéresser la couche basale, entraînant une cicatrice indélébile ;

- *hyperplasique*, avec soit un épaissement épithélial et une hyperkératose, soit un élargissement des gaines pilaires et une hyperancathose, allant jusqu'à des formations pseudotumorales et tumorales ;
- *vasculonerveuse*, les dommages vasculaires conduisent à l'ischémie, à des changements dégénératifs dans le derme et le tissu sous cutané.

Ces trois schémas histopathologiques participent très différemment à la constitution des lésions selon la nature et la sévérité du processus.

Les lésions cellulaires comprennent les inclusions spécifiques du groupe viral. La Photographie 4 offre une vue rapprochée d'une inclusion cytoplasmique dans laquelle on devine des virions de myxomatose. Une étude rétrospective de l'infection du chat par le virus *cowpox* menée en Allemagne entre 1993 et 1998, montre que 70 cas de poxvirose sont diagnostiqués uniquement sur l'apparence des inclusions intracytoplasmiques de type A. Treize autres cas sont suspectés malgré l'absence de ces inclusions, la PCR est dans ce cas un bon moyen de confirmation d'infection par le virus *cowpox* (114).

### **Particularités du virus *cowpox***

On peut observer sur un calque par impression de lésions cutanées, après coloration rapide de Diff Quik®, des corps d'inclusion éosinophiles intracytoplasmiques de type A, caractéristiques (simples ou multiples, de taille et de persistance variables) dans les kératinocytes de la couche épineuse et les cellules de la gaine épithéliale externe des follicules pileux. Ces inclusions traduisent la réplication du virus dans la cellule.

L'observation des biopsies cutanées prélevées aux marges de lésions récentes montre une ulcération étendue de l'épiderme recouvert d'une croûte sérocellulaire épaisse (58) ou d'un magma fibrinonécrotique (61). Aux marges de la zone ulcérée, l'épiderme est hyperplasique. Au fort grossissement, on observe une dégénérescence ballonnante (ou hydropique) des cellules de la gaine épithéliale externe des follicules pileux et des kératinocytes de la couche épineuse de l'épiderme. La Photographie 2 et la Photographie 3 illustrent cette dégénérescence. Elle s'accompagne d'acantholyse, de la formation de microvésicules intra-épidermiques et de foyers de nécrose cellulaire (40, 131, 23). Des micro-abcès neutrophiles peuvent être observés. L'hyperplasie épidermique est marquée et irrégulière voire pseudocarcinomateuse. Les lésions dermiques ne sont pas spécifiques (œdème, dermatite périvasculaire), une inflammation neutrophilique sévère et diffuse peut être présente à la base des ulcères et dans le derme, atteignant même parfois le tissu sous cutané (61, 58). La plupart des follicules pileux présents dans cette zone sont rompus et des furoncles sont formés (58). On retrouve les corps d'inclusion dilatant les cellules de l'épiderme et des annexes.

La microscopie électronique permet la visualisation à l'intérieur des inclusions de particules virales de forme parallépipédique (forme de brique) à arêtes arrondies et à symétrie hélicoïdale, d'une taille d'environ 310nm sur 240nm, enveloppées d'un fin matériel fibrillaire.

Des cas de viroses dues au *cowpox* sont rapportés chez le chien (136), certains félidés sauvages et divers animaux de zoo (éléphants, rhinocéros, okapis, fourmiliers...).



## 2. *Herpesvirus* et dermatose ulcéralive

### Agent viral et épidémiologie

Les *herpesvirus* sont des virus enveloppés à ADN dont la réplication a lieu dans le noyau, ils sont instables dans l'environnement. Ils infectent les systèmes respiratoire, nerveux et reproducteur. La plupart des *herpesvirus* ayant une importance en médecine vétérinaire appartiennent au groupe des *alphaherpesvirus*, qui inclut le virus *herpes simplex*, le virus de la pseudorabe (ou maladie d'Aujeszky) et l'*herpesvirus* félin. Les *alphaherpesvirus* sont des pathogènes de la peau et des muqueuses. Une caractéristique majeure des *herpesvirus* est la latence. Lors d'une infection par un *herpesvirus*, la disparition des symptômes et la régression de la maladie ne s'accompagnent pas forcément de l'élimination complète de l'agent infectieux. Le génome viral reste présent dans l'organisme à l'état latent et peut donner lieu ultérieurement à une maladie chronique évoluant parfois progressivement tout au long de la vie du chat (51).

L'*herpesvirus* nous intéressant est le FHV-1 ou *herpesvirus* félin de type 1, responsable de la rhinotrachéite infectieuse féline, maladie très commune au sein de la population de chats. La voie d'inoculation est intranasale, orale ou conjonctivale. La latence s'établit dans le ganglion trigéminal, l'incidence de cette latence est estimée à 80%, celle de la réactivation à près de 50% (48).

### Pathogénie de l'infection cutanée

Concernant l'infection de la peau, on ne sait pas si le virus est inoculé pendant le toilettage, agit comme agent infectieux secondaire après ulcération ou bien s'il arrive par voie hématogène. Nous avons déjà évoqué ce point dans la première partie de notre travail, en étudiant un cas de transmission supposée de l'infection pendant une hospitalisation après ovariectomie (85). Trois chats développent des ulcérations cutanées après ovariectomie le même jour dans une clinique vétérinaire. Les lésions cutanées sont localisées au thorax, à l'abdomen, aux flancs, au dos, aux postérieurs. Deux des chats développent en plus des ulcères oraux. Aucun ne présente de signes respiratoires. La zone tondu pour la pose d'un cathéter est plus sévèrement atteinte, les microtraumatismes liés à la tonte peuvent représenter une voie d'entrée pour le virus, les chats peuvent aussi lécher fréquemment leur plaie chirurgicale. Ces lésions sont apparues cinq à sept jours après l'opération et étaient précédées de l'apparition trois jours plus tôt d'ulcères buccaux. Un *herpesvirus* a pu être isolé des lésions cutanées et buccales. Il est supposé qu'un des chats ovariectomisés abrite le virus lors de son admission à la clinique et que les autres sont infectés pendant la chirurgie.

### Symptomatologie et lésions cutanées

Les signes d'infection du tractus respiratoire supérieur sont les plus communs, en particulier chez les jeunes chats et les animaux immunodéprimés. Les chats présentent des écoulements nasal et oculaire avec conjonctivite, des ulcérations de la cavité buccale, une glossite entraînant une salivation abondante, enfin des cas sévères de dyspnée et de toux sont décrits. La Photographie 19 et la Photographie 20 illustrent les ulcérations labiale et nasale.

Les signes cutanés sont rares. La littérature rapporte quelques cas de lésions multifocales, ulcéralives et nécrosantes, apparaissant sur plusieurs sites. Trois cas d'ulcères

cutanés sont décrits dès 1979. Le premier animal présente des ulcères persistants sur tous les coussinets, une oreille, le pourtour de l'anus, l'ombilic, la langue. Dans le deuxième cas, les ulcères siègent sur la tête, le thorax, l'abdomen, les membres postérieurs et la queue et sont aussi associés à des ulcères buccaux. Le troisième chat présente, après un épisode de coryza, des ulcérations du carpe gauche et du canthus externe de l'œil gauche qui régressent pour réapparaître un mois plus tard. L'*herpesvirus* félin est identifié sur toutes les biopsies cutanées. Dans certains cas, le développement de lésions cutanées semble être associé à un contexte d'immunosuppression (148).

### « Syndrome de la stomatite ou dermatite faciale »

Récemment, l'infection par l'*herpesvirus* de type 1 a été désignée comme la cause d'une dermatite ulcérate et nécrosante localisée et souvent persistante, associée ou non à une stomatite (72). Ces manifestations cliniques ont été observées chez dix chats et sont rassemblées sous le terme de « syndrome de la stomatite ou dermatite faciale ». L'*herpesvirus* impliqué dans ces nouvelles présentations cliniques ne peut être distingué de la souche responsable de l'infection classique du tractus respiratoire supérieur. L'âge moyen des animaux touchés est de cinq ans, aucune prédisposition de race ou de sexe n'est notée.

Les lésions cutanées sont situées sur les zones velues de la face et/ou du planum nasal. Les signes classiques de l'infection herpétique sont associés : cinq chats ont une infection du tractus respiratoire supérieur, trois une conjonctivite...les chats présentant la dermatite n'ont pas de lésions de la cavité buccale. Seul un chat présente une lésion sur le palais mou sans lésions cutanées concomitantes, mais a présenté une dermatite nasale un an auparavant. Les lésions sont vésiculaires, croûteuses et ulcérées. Un chat présente des lésions péri-oculaires unilatérales.

Le syndrome de la stomatite ou de la dermatite faciale ne semble pas associé à une immunodépression induite par des rétrovirus, les chats sont négatifs au test FIV/FeLV. La plupart des chats affectés ont reçu des traitements glucocorticoïdes ou ont vécu dans des environnements très peuplés (type chatteries) avant de développer des lésions. Plusieurs animaux ont un historique d'infection chronique ou récurrente du tractus respiratoire supérieur, suggérant qu'une possible infection virale latente ou concomitante associée à un état de stress peut prédisposer à la dermatite faciale ou à la stomatite.

Le syndrome de la stomatite et dermatite faciale chez le chat est à rapprocher de celui associé à l'infection par le virus *herpes simplex* chez l'homme, avec deux virus en cause : l'*herpesvirus* de type 1 et l'*herpesvirus* de type 2. Ils sont responsables de lésions cutanéomuqueuses, primaires ou récurrentes. Les infections primaires par exposition directe (contact cutanéomuqueux avec une personne infectée), entraînent une gingivostomatite ulcérate aiguë. Le virus est latent dans le ganglion trigéminé et sa réactivation entraîne la récurrence dont les manifestations cliniques sont souvent plus modérées et de plus courte durée. Les sites atteints sont la face, la cavité buccale, la région génitale, lombosacrée, oculaire ou les doigts (92).

La Photographie 18 montre un chat atteint d'herpesvirose en phase aiguë, les lésions sont concentrées sur la face.

### Ulcères cutanés de la face associés à une infection herpétique chez des guépards

La persistance d'ulcères cutanés de la face associés à une infection herpétique chez des guépards a été rapportée à deux occasions.

Dans le premier cas (123), les lésions cutanées sont chroniques, multifocales, ulcératives et réfractaires au traitement. L'analyse histologique révèle des corps d'inclusion intranucléaires et une inflammation éosinophilique.

Dans le second cas (86), le FHV1 a été isolé d'ulcères cutanés affectant un tout jeune guépard. Il développe des lésions ayant l'aspect de plaques surélevées sur le bord des paupières supérieures et inférieures. Cette lésion régresse et est remplacée par de multiples ulcères cutanés de 1 à 10mm de diamètre sur le museau, le menton, le bout de la queue et le postérieur droit. Aucun ulcère de la cavité buccale n'est noté. Les lésions cutanées sont persistantes. La biopsie révèle une ulcération profonde de l'épiderme et une réponse inflammatoire suppurative avec des cellules plasmiques dans le derme sous jacent et une hyperplasie sur les bords de l'ulcère. Les ulcères persistent et atteignent 5cm de diamètre. Selon les auteurs, aucun ulcère cutané associé à l'infection par le FHV1 n'a été rapporté dans aucune autre espèce exotique. Les ulcères qui se développent précocement autour des yeux semblent être dus à une infection directe à partir d'exsudat oculaire. Les autres lésions (cuisse, queue, postérieur) sont des sites accessibles lors du toilettage ou des sites de plaies lors de jeux. Cela suggère une infection locale de la peau lésée avec des sécrétions orales contaminées.

### **Dermatose ulcéralive idiopathique**

Récemment, on a défini chez le chat une affection cutanée caractérisée par une lésion unique, le plus souvent localisée sur la ligne séparant les deux omoplates, caractérisée par des lésions érosives croûteuses et des ulcères de taille variable, engendrant des lésions d'automutilation sévères, persistant pendant plusieurs mois quelque soit le traitement et pouvant disparaître spontanément mais aussi réapparaître au même endroit. Cette affection porte le nom de « dermatose ulcéralive idiopathique ». Quoiqu'une telle localisation évoque une étiologie iatrogène (lieu d'injections sous cutanées), une hypothèse étiologique est une neuropathie périphérique due à un *herpesvirus*, par analogie avec la pathogénie du virus varicelle zona ou VZV chez l'homme. L'infection par le VZV débute par une varicelle, éruption cutanée localisée au tronc et à la tête ; le virus reste à l'état latent dans des ganglions et les récurrences provoquent des éruptions cutanées sur le dermatome correspondant, associées à des névralgies persistantes (6). HUBERT (80) a observé plusieurs cas, sans en déterminer l'étiologie, où les lésions persistent des mois pour disparaître sans raison apparente. L'automutilation chez ces chats peut être très importante.

Les photographies (Photographie 15 à Photographie 17) montrent des lésions intrescapulaires idiopathiques persistantes pouvant être attribué à un *herpesvirus*, observées par le Docteur Hubert.

Lors d'atteinte chronique (récurrences à partir des ganglions nerveux ?), on peut observer des lésions classées dans le grand complexe des maladies éosinophiliques du chat, comme l'illustre la Photographie 20.

### Lésions histologiques

L'examen histopathologique des biopsies cutanées de lésions du syndrome de la dermatite faciale révèle des lésions vésiculaires, ulcéralives, croûteuses, nécrosantes et inflammatoires, contenant de nombreux éosinophiles. Une caractéristique unique rapportée est la nécrose des glandes sudoripares épitrichiales. Une dégénérescence du collagène peut être occasionnellement observée. Des corps d'inclusion intranucléaires sont présents dans les kératinocytes et les cellules de la gaine épithéliale externe des follicules pileux, souvent

localisés près des zones nécrotiques. Ces corps d'inclusion sont amphophiles, remplissent les noyaux qui présentent une margination chromatinienne et un aspect spumeux du cytoplasme. L'unique lésion orale observée est localisée sur le palais mou et est similaire aux lésions cutanées d'un point de vue histologique, à l'exception d'une hyperplasie marquée et d'une dysplasie focale de l'épithélium mucosal. Les corps d'inclusion intranucléaires peuvent ne pas être remarqués en raison de leur faible nombre. L'inflammation éosinophile peut alors être attribuée au complexe granulome éosinophilique ou à la dermatite allergique. L'infiltrat éosinophilique observé chez ces chats soulève des interrogations ; les infections virales entraînent plutôt une réponse majoritairement à lymphocytes T. Les mécanismes responsables pour le recrutement des éosinophiles lors d'infections virales ne sont pas complètement élucidés. Il semble que la production de cytokines attirant les éosinophiles par les cellules épithéliales infectées soit impliquée ; le recrutement des éosinophiles est entretenu par la production de cytokines par les éosinophiles eux-mêmes et par la production virale de protéines attirant les éosinophiles. Une autre théorie est que l'infiltrat éosinophile résulte d'une réaction d'hypersensibilité développée contre le virus, ou peut être une caractéristique unique du système immunitaire du chat ou enfin résulte de la réponse développée contre la kératine tissulaire et n'être dans ce cas aucunement lié à une influence virale (72).

Les *herpesvirus* sont également associés à la présence de syncytia de kératinocytes. Un syncytium correspond à la fusion de plusieurs cellules entre elles, donnant naissance à une cellule de grande taille avec plusieurs noyaux. Le seul autre virus connu pour créer des syncytia au niveau cutané épidermique est le FeLV, avec la formation de cellules géantes.

### **3. Dermatoses associées au *calicivirus***

#### Agent viral et épidémiologie

Les *calicivirus* sont des virus à ARN simple brin appartenant à la famille des *Picornaviridae*, moyennement stables dans l'environnement. L'infection du chat par le *calicivirus* félin ou FCV est similaire à l'infection par l'*herpesvirus* de type 1. Elle se fait par voie orale, intranasale ou conjonctivale à partir de chats malades, de chats porteurs latents ou de l'environnement, par contact de chat à chat ou transmission indirecte. Le FCV a toujours été associé au syndrome coryza du chat. Les lésions cutanées sont rares. Les chats qui guérissent peuvent développer une infection persistante au niveau oropharyngé, ces animaux sont des porteurs latents et représentent une source d'infection pour les chats sensibles. Pour beaucoup d'animaux, ce portage se termine des semaines voire des mois après l'infection, pour d'autres, il se poursuit tout au long de la vie. La prévalence du FCV chez les chats sains est élevée, variant de 8% pour les animaux d'intérieur à 24% chez les chats d'exposition (50).

#### Pathogénie de l'infection cutanée

Concernant l'infection de la peau, on ne sait pas si le virus est inoculé pendant le toilettage, agit comme agent infectieux secondaire après ulcération ou bien s'il arrive par voie hémato-gène.

#### Symptomatologie et lésions cutanées ; lésions histologiques

##### ***Calicivirus* et dermatose ulcérate**

Le *calicivirus* félin est une cause fréquente d'infection du tractus respiratoire supérieur avec fièvre, conjonctivite, rhinite, écoulements oculaires et nasaux ; ces affections sont moins sévères que celles causées par le FHV-1.

Il semble que le site initial de l'infection soit l'oropharynx. Les lésions de la cavité buccale sont caractéristiques : d'abord vésiculeuses, elles se rompent pour former des ulcères ; elles intéressent surtout le palais dur, la partie antérodorsale de la langue mais aussi le sillon médian du nez et des lèvres. Les causes de l'atteinte préférentielle de ces régions sont inconnues. La stomatite ulcérate est souvent chronique (81). Les ulcérations orales sont plus fréquentes qu'avec l'infection herpétique et sont plus superficielles (108).

La Photographie 21 et la Photographie 22 montrent des ulcères labiaux et linguaux.

Le *calicivirus* félin est rarement associé à des ulcérations cutanées autres que celles de la cavité buccale ou des ulcérations labiales. Dans ce cas, les lésions cutanées accompagnant l'ulcération buccale sont considérées comme la conséquence d'une dissémination virale depuis la bouche. Il existe néanmoins dans la littérature diverses preuves éparpillées d'un rôle important du FCV en tant que pathogène de la peau du chat. Le FCV est occasionnellement associé à des ulcérations du philtrum nasal, des lèvres, rarement ailleurs sur le corps (50, 79, 116). Des ulcérations cutanées ont été rapportées sur les pattes et le périnée d'un chat présentant de la fièvre et une profonde anorexie pendant cinq jours, sans aucun signe respiratoire. Au cinquième jour, des ulcérations de la cavité buccale (notamment linguales) et du pourtour de l'anus sont notées (96).

Le diagnostic de calicivirose est envisagé lorsque de tels signes cliniques surviennent chez un animal non vacciné, particulièrement lorsque les ulcères de la cavité buccale dominent le tableau clinique.

### ***Calicivirus* et dermatose pustuleuse**

Une forme inhabituelle de dermatite à *calicivirus* est également rapportée chez deux chats, qui, correctement vaccinés, sont présentés pour anorexie et baisse de l'état général à la suite d'une ovariectomie de routine, sans signe d'atteinte respiratoire. Un chat a par la suite présenté une nécrose douloureuse de la zone d'incision chirurgicale et un autre a développé une dyspnée avec effusion pleurale et des ulcères de la langue. Des lésions pustuleuses intactes localisées sur la zone tondu de la chirurgie sont apparues chez les deux chats, aux onzième et neuvième jours respectivement. Le diagnostic histopathologique est celui d'une pustulose panépidermique et d'une dermatite nécrosante. La biopsie cutanée chez le premier chat révèle de multiples pustules intactes à tous les niveaux de l'épiderme contenant principalement des neutrophiles dégénérés et des restes épithéliaux. Le derme sous-jacent est infiltré de manière diffuse par un mélange de cellules inflammatoires. L'examen post mortem du second chat aboutit au même diagnostic de pustulose panépidermique. Le marquage immunohistochimique réalisé avec un antigène de *calicivirus* est positif. Le chat dyspnéique a dû être euthanasié, les signes cliniques ont disparu chez l'autre chat après un traitement corticoïde, il n'y a pas eu de récurrence des lésions. Ces cas pourraient représenter une forme particulière de calicivirose pustuleuse consécutive à l'ovariectomie (38). La caractéristique unique de ces deux cas est l'implication de la peau dans une réaction localisée avec l'apparence d'une affection pustuleuse plutôt que celle de dermatite ulcérate faciale et podale décrite habituellement et résultant d'une nécrose épithéliale (effet cytopathique direct). Les éruptions pustuleuses sont rares chez le chat.

Enfin, le *calicivirus* félin a pu être mis en évidence au sein de lésions cutanées d'une affection appelée « paw and mouth disease » ou syndrome « pattes – bouche ». Des mutants

du calicivirus félins sont aussi impliqués dans un syndrome fièvre hémorragique. Nous avons choisi de décrire ces deux entités plus loin (respectivement aux paragraphes II 2 et VI 2) car le syndrome « pattes-bouche » est dû à un dépôt d'immuns complexes et le mécanisme pathogénique du syndrome fièvre hémorragique n'est pas encore clairement élucidé.

## 4. FeLV et cornes cutanées

### Agent viral et épidémiologie

Le FeLV et les manifestations cutanées qui lui sont associées sont d'abord présentées, avant les cornes cutanées.

Le FeLV fait partie du groupe des rétrovirus. Ces virus possèdent un génome à ARN. Ils produisent une enzyme qui leur est propre, la transcriptase réverse, ce qui leur permet d'insérer des copies de leur matériel génétique dans celui des cellules qu'ils infectent ; le virus se réplique ensuite. Si le génome viral intégré devient partie intégrante des cellules de la lignée germinative de l'hôte, il est transmis à la descendance (transmission mendélienne). On estime que 1 à 10% du génome des Vertébrés est composé de résidus de génome de rétrovirus qui ont infecté ces espèces il y a très longtemps. La plupart de ces génomes sont silencieux, ne produisent pas de particules virales et n'ont pas d'effet sur leur hôte.

Le FeLV, ou virus de la leucose féline fait partie de la sous-famille des *Oncornavirinae*. Ce virus est à la fois immunosuppresseur et oncogène : on estime qu'un lymphome survient chez 30% des chats infectés de manière persistante ; mais aussi des lymphosarcomes, des fibrosarcomes... L'immunosuppression causée par l'infection aboutit à la formation de tumeurs cutanées et au développement d'infections chroniques. Il agit aussi selon un troisième processus pathogénique : l'infection des cellules cutanées, qui a des effets sur la prolifération cellulaire (cornes cutanées) et sur la différenciation cellulaire (dermatose à cellules géantes).

Les sources de virus sont les chats infectés. Le FeLV est présent en quantités importantes dans la salive, les sécrétions nasales mais aussi l'urine, les selles et le lait. La transmission de chat à chat se fait principalement à travers des morsures, durant des bagarres, le toilettage mutuel, rarement lors d'un usage collectif de litières ou de gamelles. La transmission peut aussi se faire d'une mère infectée à ses chatons, soit avant la naissance (transmission verticale) ou après la naissance (transmission horizontale). Le FeLV ne survit pas dans l'environnement (49).

### Pathogénie de l'infection cutanée

La formation de cornes cutanées est principalement due à l'action directe du FeLV.

### Symptomatologie et lésions cutanées

La plupart des cornes cutanées sont associées à l'infection par le FeLV chez le chat (59, 126, 30). Elles sont souvent un bon marqueur cutané de cette infection. Il n'y a pas de prédisposition d'âge, de sexe ou de race. Lorsqu'ils sont présentés à la consultation, les chats sont habituellement en bonne santé.

Les cornes cutanées sont des excroissances cornées bénignes, uniques ou multacentriques, localisées habituellement sur les coussinets plantaires, occasionnellement sur la face, ayant l'apparence de petites cornes. Coniques ou cylindriques, elles ne sont pas prurigineuses. Chez les chats à poils longs, elles ne sont pas immédiatement visibles et les propriétaires en font état au moment du toilettage. La corne peut mesurer 3 à 5 centimètres de

longueur, est ferme au toucher et ne s'arrache pas facilement de la peau sous jacente. Retirées, elles ont tendance à repousser.

L'aspect clinique de la lésion est pathognomonique. Les chats doivent être testés pour FeLV.

Cette dermatose hyperproliférative serait la conséquence d'un mécanisme physiopathologique retrouvé lors d'autres troubles de la kératinisation comme l'ichtyose acquise ou le syndrome de Reiter observés chez des hommes sidéens. Ce mécanisme ferait intervenir la stimulation des kératinocytes soit directement par le virus, soit par les cytokines libérées par les monocytes ou les lymphocytes T infectés par le virus HIV (1).

### Lésions histologiques

L'examen histopathologique de ces cornes montre une hyperkératose orthokératosique sévère compacte et, dans certains cas, une dyskératose et des cellules géantes multinuclées (de type syncytial) épidermiques sont identifiées à la base des cornes.

En microscopie électronique, des particules virales de type C sont identifiées dans les espaces intercellulaires de l'épiderme des coussinets.

On a pu mettre en évidence l'antigène p27 du FeLV dans ces cornes.

Bien que certaines manifestations cutanées soient en rapport avec la simple présence du virus dans la peau, d'autres lésions ne peuvent s'expliquer qu'à travers le développement d'un effet cytopathogène, d'autres facteurs sont aussi en cause, notamment des facteurs immunitaires.

## **II. Lésions dues au dépôt d'immuns complexes : vascularites**

Le rôle majeur de la réponse immunitaire dans le développement des lésions cutanées repose sur plusieurs types d'arguments.

Les premiers sont d'ordre histologiques et immunohistologiques. Les biopsies cutanées peuvent révéler des infiltrats lymphohistiocytaires, un œdème dermique, des signes de souffrance épidermique (variant de la simple vacuolisation jusqu'à la nécrose kératinocytaire), des modifications capillaires (turgescence des cellules endothéliales, épaissement de la basale). Les études immunophénotypiques précisent que l'infiltrat dermo-épidermique est majoritairement composé de lymphocytes CD8+ et, à moindre degré, de cellules CD4+. En ultrastructure, les cellules de Langherans apparaissent anormales. Tout cela permet d'évoquer très fortement la présence dans la peau d'une réaction cytotoxique se développant contre des cellules exprimant des antigènes viraux : ces cellules cibles peuvent être les cellules de Langherans, les kératinocytes, voire d'autres types cellulaires.

Des arguments cliniques laissent penser que certaines manifestations cutanées virales sont en rapport avec des mécanismes d'hypersensibilité retardée. Les chats présentant des déficits de l'immunité cellulaire ne présentent pas certaines lésions que présentent d'autres chats infectés immunocompétents, comme si, en l'absence d'immunité à médiation cellulaire, il ne se produisait pas de manifestation cutanée.

Enfin, des études biochimiques (dosage sanguin des récepteurs aux interleukines) étayent la présence de mécanisme de cytotoxicité cellulaire : au cours des manifestations cutanées, les taux de récepteurs solubles à certaines interleukines sont élevés, témoignant d'une prolifération lymphocytaire après présentation d'antigènes par les cellules monocytes-macrophages.

De tous ces travaux, il ressort que le schéma habituel des manifestations cutanées viro-induites, est le suivant :

- virémie ;
- infection de la peau avec expression d'antigènes viraux par les cellules endothéliales, les cellules de Langherans, les kératinocytes ;
- développement d'une réaction cytotoxique contre les cellules cibles ;
- phase des manifestations cutanées ;
- destruction des cellules présentant des antigènes viraux puis guérison.

Néanmoins, tout n'est probablement pas si simple et d'autres facteurs interviennent. Par exemple, l'aspect cliniques des lésions cutanées viro-induites peut être différent chez plusieurs chats infectés par un même virus. D'autres paramètres sont mis en jeu, notamment des facteurs vasculaires : la répartition et le degré de dissémination des lésions sur la peau est différent d'un animal à l'autre. Certaines zones cutanées sont épargnées, ceci pourrait être dû à la diminution du calibre des lumières capillaires dans certains sites. Il y aurait un rôle des molécules d'adhésion vasculaire dans le tropisme des virus et des lymphocytes recrutés (33).

Dans ce chapitre, nous décrivons un processus pathogénique d'apparition de lésions cutanées, les vascularites, impliquant fortement la réaction immunitaire, en particulier humorale, mise en jeu contre le virus en cause. Nous choisissons de traiter de trois virus distincts : le *coronavirus* associé aux manifestations cutanées de péritonite infectieuse féline, le *calicivirus* impliqué dans le syndrome « pattes-bouche » et enfin un cas de FeLV associé à une vascularite. Ces vascularites sont théoriquement possibles dans la plupart des infections virales et sont favorisées par une immunité cellulaire faible, des infections précédentes avec des virus antigéniquement voisins, des virus à ARN à fort pouvoir mutagène.

La vascularite est une maladie de peau très rare causant un purpura de nécrose et une ulcération des extrémités. Deux types de mécanismes, immunitaire et non immunitaire, sont en jeu. La plupart des cas sont causés par une hypersensibilité de type III qui conduit à des dommages vasculaires. Les causes d'hypersensibilité incluent les infections, notamment virales, les tumeurs malignes, certaines affections du tissu connectif ou encore sont idiopathiques, dans près de la moitié des cas. Il n'y a pas de prédisposition d'âge, de sexe ou de race. Les lésions cutanées incluent le purpura, des bulles hémorragiques, des ulcères perforés retrouvés sur les extrémités. La douleur est variable. La biopsie cutanée témoigne d'une vascularite neutrophilique ou lymphocytaire avec souvent des images de follicules « fanés » (59).



# 1. *Coronavirus* et lésions cutanées de péritonite infectieuse féline

## Agent viral et épidémiologie

Les *coronavirus* sont des virus à ARN. Le FIPV ou virus responsable de la péritonite infectieuse féline ou PIF est considéré comme le mutant du *coronavirus* entéritique félin, particulièrement fréquent dans certains élevages de chats.

La PIF est une maladie multisystémique pouvant être de forme humide (des épanchements sont retrouvés dans les différentes cavités de l'organisme) ou de forme sèche (caractérisée par des lésions pyogranulomateuses dans des sites variés).

## Symptomatologie et lésions cutanées

Les symptômes cutanés sont rares. Chez des chats infectés expérimentalement (avec la dose d'infection naturelle), des ulcérations du cou et de la tête ont été observées. Ces lésions sont en général associées à une faiblesse extrême des animaux et à de l'ataxie. Dans les conditions naturelles, les lésions cutanées siègent préférentiellement sur la face, les pavillons auriculaires, le cou, l'anus et se caractérisent par des zones cutanées nécrosées à l'emporte pièce, ovales ou linéaires, bien délimitées, non prurigineuses et non douloureuses et des ulcérations (12).

Les Photographie 23 à 25 montrent des lésions cutanées localisées sur l'oreille gauche d'un chat atteint de PIF.

## Lésions histologiques

L'analyse histopathologique des biopsies des lésions cutanées précoces (avant le stade nécrotique) révèle une vascularite superficielle et une dermatite hydropique d'interface. Les antigènes du coronavirus sont visualisés dans la paroi des vaisseaux.

## Pathogénie de l'infection cutanée

L'électrophorèse des protéines sériques révèle une hyperprotidémie et une augmentation très importante des fractions  $\beta$  et  $\gamma$ . Ces résultats associés aux observations histologiques sont en faveur de manifestations cutanées en rapport avec une vascularite due au dépôt d'antigènes viraux au niveau des parois vasculaires.

La pathogénie de la PIF en général reste mal comprise. La primo-infection se fait par voie oronasale et le site primaire de réplication virale correspond aux cellules mononuclées des épithéliums du tractus respiratoire supérieur ou de l'intestin grêle. Après cette multiplication locale, se produit une virémie transitoire d'une semaine induisant la colonisation d'autres organes, où les cellules cibles sont les macrophages ; les monocytes assurent le transport du virus jusqu'aux organes. A ce stade, la principale différence entre une évolution clinique favorable et le développement d'une PIF clinique semble résider dans l'existence d'une phase virémique. Cette étape clé dans la pathogénie de la maladie est sous la dépendance de deux facteurs :

- la *souche virale* : les souches pathogènes de la PIF ont la capacité spécifique de se multiplier dans la lignée monocyttaire ;
- le *statut immunitaire du chat* : l'immunité locale (intestinale ou respiratoire) pourrait moduler le risque d'une dissémination de souches virulentes à partir de leur site de multiplication primaire. Certaines souches fortement virulentes peuvent expérimentalement donner lieu à une forme clinique de PIF. Des souches moins virulentes peuvent, sur le terrain, entraîner des symptômes chez certains

chats uniquement. Ceci permet également de comprendre pourquoi une immunodépression, comme celle liée à l'infection par le FeLV, puisse être un cofacteur de l'évolution d'une PIF clinique chez des chats infectés. Il est probable que le contrôle de l'infection virale dépende d'une immunité à médiation cellulaire et que son inefficacité conduit par la suite, en raison d'une multiplication active du virus, à une réponse en anticorps parfois très élevée.

La localisation du virus dans les macrophages de différents organes et la dissémination du virus dans les monocytes sanguins conduisent à des lésions de vascularite intense, intéressant préférentiellement les petites veinules, où l'on peut identifier des immuns complexes qui déclenchent une activation du complément, provoquant des lésions vasculaires et périvasculaires. Ces lésions induisent une fuite liquidienne riche en fibrine et en immunoglobulines, correspondant au liquide d'épanchement des formes humides (44).

L'évolution est fatale dans tous les cas.

## 2. *Calicivirus* et syndrome « pattes – bouche »

### Agent viral et épidémiologie

Cette affection a été nommée « syndrome pattes-bouche » par référence à une affection humaine due à différents *picornavirus* nommée « syndrome pieds-mains-bouche ». Cette dernière se traduit par une éruption vésiculeuse buccale et cutanée qui débute au niveau des mains et des pieds et gagne parfois tout le membre postérieur, puis régresse spontanément en une semaine environ.

### Symptomatologie et lésions cutanées ; lésions histologiques

Chez le chat, le syndrome « pattes-bouche » ou « paw and mouth disease » se traduit par une atteinte classique de la bouche à laquelle s'ajoute une atteinte podale.

Ce syndrome a été rapporté chez un jeune chat âgé de huit mois. Les signes cliniques incluent un gonflement douloureux des extrémités distales des membres avec érosion des coussinets et inflammation des espaces interdigités. Le chat lèche et mordille cette région. Des vésicules évoluant en ulcères douloureux sont présentes sur la langue, le palais, les lèvres. L'animal est en bon état général. Une semaine plus tard, tous les ulcères buccaux ont disparu et les lésions des pattes guérissent progressivement, sans douleur et le chaton marche normalement. La microscopie électronique ne permet pas la visualisation de particules virales dans les lésions cutanées. Le *calicivirus* est isolé des lésions de la langue et des coussinets. Il est identifié grâce aux effets cytopathiques caractéristiques qu'il provoque sur des cellules en culture. Le virus a probablement été transmis par léchage et s'est multiplié dans l'épithélium des coussinets (34).

Un autre cas est décrit, celui d'un chat adulte Européen de huit ans présentant des zones alopéciques sur les cuisses et l'abdomen, évoquant une teigne. Les lésions cutanées sont multiples, circulaires à linéaires surélevées, rosées, érythémateuses et parfois recouvertes d'un exsudat sérofibrineux. Un unique ulcère, large et circulaire, occupe le palais dur. Les lésions guérissent en quelques semaines. L'examen histopathologique des lésions buccales et podales révèle un épiderme anacatholytique en marge des lésions ulcérées. Des agrégats d'éosinophiles, de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires infiltrent le derme. Beaucoup de capillaires du derme superficiel sont entourés de manchons de lymphocytes et de plasmocytes. Des amas de particules virales de *calicivirus* sont visibles en microscopie électronique. Ce cas montre que certaines souches de *calicivirus* ont une affinité pour des tissus autres que la muqueuse orale. La présence de formations faisant penser à des follicules

lymphoïdes et des plasmocytes dans le derme suggère une production locale d'anticorps (109). De plus, le *calicivirus* félin a été associé à des arthrites. Après la phase de virémie post infectieuse, il peut investir des sites articulaires, chez les chatons surtout ; les articulations sont douloureuses à la palpation et une inflammation cutanée peut être visible. Un dépôt d'immuns complexes semble incriminé dans ces atteintes articulaires comme dans le syndrome « pattes-bouches ».

### 3. Un cas d'infection par le FeLV associé à une vascularite

Un cas de vascularite associée à une infection par le FeLV est décrit (39). Elle se caractérise par une nécrose sévère des pavillons auriculaires et de l'extrémité distale de la queue. Une pâleur des muqueuses est concomitante. L'analyse histopathologique des biopsies péri-lésionnelles met en évidence une vascularite leucocytoclasique et des images de thrombose vasculaire. L'examen immunohistochimique utilisant des anticorps anti-gp70 est en faveur de la présence de cet antigène au sein de la peau et de nombreux vaisseaux endommagés et sains. Ceci suggère l'implication du FeLV dans la nécrose des pavillons auriculaires et de l'extrémité distale de la queue. Tout cela suggère une vascularité à immuns complexes.

## III. Lésions dues aux troubles de la différenciation cellulaire

Dans cette partie, les virus en cause n'entraînent pas la lyse de la cellule infectée, mais agissent avec leur pouvoir transformant. Nous traitons des rétrovirus associés à la dermatose à cellules géantes et des *papillomavirus* impliqués dans le développement de papillomes.

### 1. FeLV et dermatoses à cellules géantes

#### Agent viral

En général, les dermatoses décrites en association avec le FeLV sont anecdotiques et sont dues aux effets immunosuppresseurs de ce rétrovirus. Jusqu'à récemment, la seule dermatose féline provoquée par l'action directe d'un rétrovirus était l'apparition de cornes cutanées sur des chats infectés par le FeLV. Des cellules géantes avaient retrouvées à la base de ces cornes.

Des cellules sont aussi observées dans des tumeurs épithéliales squameuses chez le chien et le chat (59). Dans l'espèce humaine, des kératinocytes géants sont observés lors de tumeurs épithéliales squameuses de l'épiderme, dans certaines maladies inflammatoires ou lors de certaines infections herpétiques (95).

#### Symptomatologie et lésions cutanées

En 1993, GROSS *et al.* (59) décrivent une dermatose à cellules géantes chez six chats infectés par le FeLV. Il n'y a pas de prédisposition de race ou de sexe. Tous les cas rapportés sont des chats âgés de moins de six ans. Cliniquement, les animaux présentent des lésions alopeciques squameuses et croûteuses accompagnées de prurit. Chez la plupart des chats, les lésions siègent principalement sur la face (région pré-auriculaire, menton, lèvres, nez, paupières), les pavillons auriculaires (atteinte ulcéralive chez un chat), le cou. Chez un des six chats, l'atteinte cutanée débute sur le dos et se généralise ensuite. Des symptômes généraux sont observés chez la majorité des chats: anorexie, léthargie, amaigrissement, mais seulement

quelques semaines après le début de la dermatose. Les chats décèdent ou sont euthanasiés dans les quatre mois.

### Lésions histologiques

L'analyse histologique révèle des kératinocytes géants ressemblant à des cellules syncytiales ; ces kératinocytes sont retrouvés dans l'épiderme et la gaine épithéliale externe des follicules pileux. Certaines d'entre elles comptent plus de trente noyaux et un cytoplasme abondant éosinophile. Dans ces zones, une absence locale de maturation des kératinocytes, des kératinocytes apoptotiques et des cellules géantes sont notées. La formation de cellules géantes et la dyskératose sont associées à une perte de l'intégrité de l'épiderme qui résulte en une nécrose, une érosion et une ulcération. Les lésions sont franchement démarquées de l'épiderme normal adjacent. Des pustules sont observées dans certains cas.

L'analyse immunohistochimique utilisant des anticorps anti-gp70 révèle la présence de l'antigène gp70 du FeLV dans les cellules géantes et les kératinocytes adjacents chez tous les chats de l'étude, mais uniquement dans les zones cutanées contenant des cellules géantes. Ces observations suggèrent une relation quantitative directe entre la présence de l'antigène viral et la sévérité des altérations morphologiques des kératinocytes. Par ailleurs, des études immunohistochimiques de la peau de chats infectés par le FeLV ne présentant pas de dermatose à cellules géantes et ne permettant pas de mettre en évidence l'antigène gp70 dans la peau.

### Pathogénie de l'infection cutanée

L'éventualité d'un effet viral direct avec lésions cutanées est peu envisageable du fait du faible nombre de cas rapportés dans la littérature comparé à la prévalence du FeLV dans la population féline. Si les manifestations cutanées observées ici étaient le seul résultat de l'infection virale, un nombre plus importants de cas seraient décrits. Il apparaît plus probable que le FeLV induise une transformation néoplasique des kératinocytes affectés par recombinaison avec des oncogènes de l'hôte. L'ADN proviral du FeLV peut être inséré de manière aléatoire dans les chromosomes du chat conduisant à la transformation des oncogènes de l'hôte dans le génome viral. La transduction de l'oncogène *myc* a déjà été observée dans des lymphomes associés au FeLV et des fibrosarcomes observés chez de jeunes chats FeLV positifs résultent de la transduction d'oncogènes par le virus du sarcome félin (120). Les kératinocytes géants pourraient être une caractéristique des transformations néoplasiques, on les observe dans la maladie de Bowen dans les espèces humaine et féline. La présence de kératinocytes dyskératosiques nombreux est aussi le témoin d'une altération néoplasique ; on les retrouve dans l'épithélioma spinocellulaire multicentrique. Dyskératose et formation de cellules géantes se produisent souvent à proximité l'une de l'autre ; les cellules géantes sont parfois dyskératosiques. La dyskératose pourrait être impliquée dans la formation de cellules géantes : les tonofilaments dyskératosiques pourraient empêcher la progression normale de la mitose du kératinocyte. Le développement des dermatoses à cellules géantes associées à l'infection par le FeLV pourrait être rapproché du développement d'excroissances multiples cartilagineuses (chondromes) chez les chats FeLV positifs, chez qui les proliférations cartilagineuses sont positives à l'antigène du FeLV mais pas le cartilage lui-même (111). Il pourrait s'agir d'une souche unique du FeLV ou d'un rapport unique, peut être immunitaire, entre l'hôte et le FeLV ordinaire.

Depuis cette première description par Gross *et al.*, plusieurs cas de dermatoses à cellules géantes associées au FeLV ont été rapportés. Scott décrit un cas de cette dermatose peu habituelle associée au FeLV, et, pour la première fois, un cas similaire associé au FIV (128). Le premier chat présente une dermatite croûteuse prurigineuse de la face s'étendant aux pavillons auriculaires, à la tête, au cou et aux épaules. L'alopecie est

importante. L'animal est FeLV positif. Le chat est euthanasié du fait de la persistance des lésions, l'autopsie ne révèle pas d'autres lésions d'intérêt que la dermatose. L'analyse histopathologique de la biopsie cutanée est caractérisée par une dermatite interstitielle superficielle et profonde, hyperplasique et hyperkératosique avec une apoptose marquée des kératinocytes et la présence de cellules géantes kératinocytaires multinuclées. Encore une fois, l'antigène gp70 est retrouvé, uniquement dans les lésions cutanées. Le deuxième chat présente une dermatite croûteuse prurigineuse sur la face qui s'étend ensuite aux pavillons auriculaires, à l'abdomen et aux membres. On observe des croûtes, des papules érythémateuses et de l'hypotrichose auto-infligée. Le chat est FeLV négatif mais FIV positif. L'euthanasie est demandée. La dermatose à cellules géantes associée au FIV est soupçonnée pour la première fois. Cliniquement, cette dermatose ressemble à celle associée au FeLV. D'un point de vue histopathologique, il semble exister des différences entre les deux dermatoses, quoiqu'un seul cas ne permette pas de conclure. Des cellules géantes kératinocytaires multinuclées et des kératinocytes apoptotiques sont présents dans les deux maladies, beaucoup plus nombreux chez les chats positifs au FeLV. La dermatite d'interface, hydropique et lichénoïde, ainsi que les kératinocytes ballonnés et pâles ne sont pas décrits en association au FeLV mais ils sont décrits chez le chat infecté par le FIV. L'image d'une dermatite d'interface hydropique et lichénoïde suggère l'existence d'une dermatose à médiation immunitaire tandis que la présence de kératinocytes ballonnants et de cellules géantes kératinocytaires est plutôt le signe d'une cytotoxicité directement liée à la présence du virus. Dans le cas du chat FIV positif, il est possible d'envisager une réaction immunitaire, peut être associée à l'infection virale. La détection de l'antigène du FIV n'a pas été faite, faute d'immunohistochimie adaptée à la détection de l'antigène dans les lésions. Le rôle joué par le FIV dans cette dermatose reste hypothétique ; les aspects cliniques, histopathologiques et sérologiques penchent en faveur d'une action directe du FIV. En outre, le résultat négatif d'un unique test FeLV ne permet pas de conclure définitivement à l'absence d'infection par ce virus.

Dernièrement, FAVROT *et al.* (46) rapportent en 2005 deux cas de dermatoses associées au FeLV. Le premier chat présente une dermatite ulcérate et prurigineuse identifiée comme une dermatose à cellules géantes. Le second cas est un lymphome cutané. Dans les deux cas, des antigènes du FeLV et du génome sont mis en évidence immunologiquement et par PCR, respectivement. Le premier cas suggère que comme d'autres rétrovirus, au moins certaines souches de FeLV peuvent provoquer la formation de syncytium. Comme les antigènes et l'ADN du FeLV ont été retrouvés chez un chat séronégatif, le second cas suggère qu'une réplication locale du FeLV peut se dérouler dans la peau.

## **2. Papillomavirus et papillomes ou papillomatose cutanée**

### Agent viral et épidémiologie

Les *papillomavirus* sont des virus non enveloppés à ADN dont la réplication se produit dans le noyau. Ils sont stables dans l'environnement. Ils n'ont jamais été cultivés *in vitro*. La multiplication de ces virus est étroitement liée à l'état de différenciation de la cellule hôte. La réplication de l'ADN viral et la production de virions ne sont possibles que dans des kératinocytes en voie de différenciation terminale. Cette propriété explique l'absence de multiplication de ces virus dans les cellules en culture.

### Pathogénie de l'infection cutanée

Les *papillomavirus* ont un tropisme pour les épithéliums stratifiés squameux de la peau et des muqueuses, des mammifères comme des oiseaux ; ils infectent les kératinocytes. La PCR détecte des *papillomavirus* dans la plupart des échantillons de peau saine testés.

Certaines enzymes de ces virus pourraient même être utilisées par les cellules épithéliales. Nous avons décrit dans la première partie de cette thèse les interactions entre les *papillomavirus* et leurs hôtes, proches du commensalisme et même du mutualisme. Les *papillomavirus* infectent les cellules de la couche basale de l'épithélium à la faveur d'un microtraumatisme. Après une période d'incubation variable (de deux à six mois), l'infection provoque la formation locale de lésions prolifératives bénignes, généralement autolimitantes. L'infection stimule une réponse immunitaire normale associée à la régression des proliférations tissulaires. De jeunes animaux développent parfois une infection généralisée sévère et les animaux âgés peuvent développer progressivement une série de tumeurs. Des capsides virales se localisent dans les tissus différenciés, c'est à dire les couches supérieures de l'épiderme. Elles sont ensuite relarguées par desquamation et infectent l'environnement.

Chaque type de *papillomavirus* est associé spécifiquement à un type de lésion cutanée ou muqueuse. La plupart sont responsables dans les conditions naturelles de tumeurs bénignes de la peau ou papillomes, régressant spontanément ou après traitement. Dans certaines circonstances, l'infection virale peut induire une transformation maligne des cellules. Chez le chat, les *papillomavirus* sont responsables du développement de papillomes, d'épithélioma spinocellulaires multicentriques *in situ* ou maladie de Bowen (IV 6) et de sarcoïdes félins ou, plus formellement, fibropapillomes félins (IV 5). Nous nous intéressons dans ce paragraphe aux papillomes. On parle aussi de papillomatose féline. Le terme papillomatose est essentiellement utilisé en médecine humaine pour désigner des tumeurs bénignes proliférantes ou papillomes de vessie faite de très nombreux polypes qui ne laissent pratiquement aucune zone saine entre eux. Le terme papillome désigne une tumeur bénigne se développant sur la peau ou sur une muqueuse. Nous privilégions dans cette thèse le terme papillome.

#### Symptomatologie et lésions cutanées ; lésions histologiques

L'infection par un *papillomavirus* n'a pas été rapportée dans l'espèce féline (que ce soit chez des hôtes expérimentaux ou des hôtes naturels) jusqu'à la description de l'infection chez deux chats Persans âgés, aux Etats-Unis, en 1990 par CARNET *et al.* (27). Le premier chat développe de multiples plaques abdominales surélevées de 3 à 5mm de diamètre, non pigmentées, squameuses et grasses au toucher. Après trois semaines, il y a une augmentation du nombre et de la taille de ces lésions. Dans le second cas, le chat développe des plaques hyperplasiques multiples, hyperpigmentées, siégeant principalement sur le tronc. L'examen histopathologique de ces plaques montre une hyperplasie de l'épiderme (la prolifération concerne toutes les couches) et des infundibulum folliculaires, des kératinocytes dysplasiques, une koïlocytose et des inclusions intracytoplasmiques. La formation de papillomes, pourtant caractéristique des infections à *papillomavirus*, n'est pas évidente. La microscopie électronique met en évidence des particules virales évoquant un *papillomavirus*. Des études immunohistochimiques confirment la présence d'antigènes de *papillomavirus* au sein des lésions. La description de ces deux cas d'hyperplasie épidermique et folliculaire focale semble être associée à l'infection par un nouveau *papillomavirus*. Microscopiquement, les infections productives à *papillomavirus* (celles dans lesquelles des virions sont produits) provoquent des effets cytopathogènes spécifiques dans les kératinocytes infectés. Globalement, les altérations cellulaires consistent en un gonflement du cytoplasme qui reste clair (il ne prend pas la coloration) et la formation de larges inclusions intracytoplasmiques : ces cellules caractéristiques sont appelées « koïlocytes ». En médecine humaine, on pense que ces dernières sont le produit de l'expression d'un gène précoce E4 (20), elles sont pathognomoniques de l'infection de la peau humaine par un *papillomavirus* de type 1. Seules les cellules manifestant ces changements phénotypiques se colorent positivement lors de la recherche d'antigènes spécifiques des *papillomavirus*. Cela indique que ces structures

cytoplasmiques inhabituelles ne sont pas des inclusions virales vraies mais que combinées aux autres changements précédemment décrits, elles peuvent servir à caractériser l'infection.

Depuis la première description, d'autres cas de papillomes cutanés ont été décrits chez le chat. EGBERINK *et al.* (43) rapportent le cas d'un chat adulte FIV positif, première observation d'une infection à *papillomavirus* chez un chat en Europe. L'animal présente de multiples plaques pigmentées légèrement surélevées, à surface verruqueuse, localisées à la tête, au cou, à la ligne du dos et à l'abdomen. L'analyse histologique révèle des plaques épidermiques hyperplasiques pigmentées bien délimitées ; une acanthose, une hypergranulocytose avec orthokératose hyperkératosique et des crêtes épidermiques allongées dans la couche épineuse et parfois dans la couche basale, une dégénérescence ballonisante des cellules avec un cytoplasme bleu pâle hyalin est observée ; quelques kératinocytes sont nécrotiques ; des inclusions intranucléaires sont présentes. En microscopie électronique, des particules virales sont retrouvées dans les noyaux des cellules des lésions. Ces cellules sont positives à l'immunohistochimie utilisant des anticorps dirigés contre le papillomavirus bovin de type 1. L'originalité de ce cas réside en l'infection concomitante par le FIV, qui semble avoir favorisé le développement des papillomes. Dans l'espèce humaine, l'infection par le HIV est un facteur de risque pour le développement de telles lésions (76). Chez les chats FIV positifs comme chez les patients HIV positifs, une fonction lymphocytaire T altérée est associée avec une augmentation du risque de développer des lésions cutanées. Chez la majorité des chats, les papillomes disparaissent spontanément, grâce à une réaction immunitaire à médiation cellulaire efficace : des infiltrats lymphocytaires ont été mis en évidence au niveau de papillomes en voie de régression. L'excision chirurgicale est habituellement curative.

Dans les deux descriptions précédentes, l'apparence macroscopique des lésions n'est pas celle typique des papillomes observée dans d'autres espèces. Il s'agit plus de plaques légèrement surélevées que de verrues (« flat warts »). Ces plaques se définissent comme des épaissements de l'épiderme et des projections dermiques en doigt de gant et résultant en de multiples frondes. Inversement, des lésions évoquant macroscopiquement l'action de *papillomavirus* ne révèlent leur présence que dans 40% des cas d'une étude menée par SUNDBERG *et al.* (137). En revanche, l'aspect microscopique est caractéristique d'une infection à *papillomavirus*. Il ressemble à la dégénérescence hydropique des cellules de la couche épineuse lors d'infection cutanée par le virus *cowpox* même si, dans ce cas, les lésions résultent plus d'une dégénérescence réticulaire et de microvésicules conduisant aux lésions caractéristiques ; de plus, les corps d'inclusion sont acidophiles intracytoplasmiques. Dans le cas de l'infection à *papillomavirus*, de nombreux koilocytes sont notés : il s'agit de cellules gonflées avec un abondant cytoplasme clair et un noyau large, rond à ovale vésiculaire. De larges et irrégulières granules cytoplasmiques type kératohyaline sont présentes (supposées être une production du gène E4 du *papillomavirus*) (137). La microscopie électronique révèle des corps d'inclusion intracytoplasmiques et des virions dans le noyau. L'immunohistochimie permet la mise en évidence des antigènes de *papillomavirus* dans le noyau des koilocytes, cette recherche est négative pour les autres cellules et les granules cytoplasmiques type kératohyaline.

Un cas de papillomaviose à localisation originale est rapporté chez un chat (28). Il s'agit d'un xanthogranulome isolé d'une paupière excisé partiellement à quatre reprises sur une période de trois ans durant laquelle un papillome est apparu sur la même paupière. Il a été enlevé et étudié sur le plan histologique et immunopathologique. Le papillome exophytique contient des inclusions virales colorées pour l'ADN et positives pour un antigène de groupe de *papillomavirus*. Ceci est le premier cas rapporté de papillome exophytique viro-induit chez

un chat domestique. Il semble que la préparation chirurgicale de la peau à l'excision du xanthogranulome ou que des blessures auto-infligées (frottement, grattage) constituent autant de portes d'entrée pour le virus.

Enfin, en 1996, une infection cutanée persistante par un *papillomavirus* est établie chez un Persan croisé adulte (99). Les lésions, multifocales à confluentes, sont des plaques rondes hyperpigmentées, localisées au cou, au thorax, aux épaules et aux antérieurs. L'examen histologique de ces lésions révèle les lésions caractéristiques précédemment décrites, de même pour la microscopie électronique et les techniques immunohistochimiques.

Il a été démontré récemment que le *papillomavirus* félin responsable de papillomatose cutanée est étroitement lié au *papillomavirus* oral canin. Le *papillomavirus* fdPV-1 est responsable de l'apparition de macules mélaniques qui évoluent en plaques hyperkératosiques de 3 à 5mm (rugueuses, surélevées, non pigmentées à fortement pigmentées selon la couleur du chat, écailleuses et grasseuses), à localisation tronculaire. De manière générale, ces lésions sont de multiples plaques noires circulaires dispersées de manière aléatoire sur les membres antérieurs, la face et les épaules. Ces lésions semblent précéder l'apparition d'épithélioma spinocellulaires multicentriques *in situ*. Des plaques ovales, multifocales, de 4 à 8mm, légèrement rosées, sont décrites dans la cavité buccale et sur les faces ventrale et dorsale de la langue. Une étude suggère que huit *papillomavirus* félins au moins infecteraient la cavité buccale de divers félidés.

Les Photographie 26, 27 et 28 montrent respectivement des lésions de papillomaviose squamo-croûteuse chez un chaton de quatre mois, des plaques hyperpigmentées et des formations exophytiques chez un adulte de six mois.

Nous avons classé la papillomatose parmi les lésions responsables de troubles de la différenciation cellulaire. L'examen histologique montre un effet cytopathogène spécifique du *papillomavirus*, agissant sur la différenciation des kératinocytes. Des cellules d'une différenciation originale caractérisent cette infection : les koilocytes, résultat de la dégénérescence ballonnante des kératinocytes. Les koilocytes sont visibles sur les Photographie 31 et 32. Ce sont des cellules transformées, squameuses superficielles ou intermédiaires. Elles contiennent des noyaux modérément dysplasiques ; la binucléation est fréquente. Ces cellules présentent de larges halos clairs hautement caractéristiques, signant une dégénérescence cellulaire ballonnante. Le diamètre du halo est supérieur à celui du noyau d'une cellule intermédiaire. Ces halos ont des bords définis précisément, souvent soulignés d'une épaisse couche hyaline. Des zones claires ont des petits points de cytoplasme fragmenté, flottant. A la coloration, le cytoplasme est éosinophile, cyanophile ou les deux (polychromasie). Ces cellules apparaissent seules ou en petits amas de cellules associées. Une parakératose atypique (qui fait d'ailleurs fortement suspecter une infection à *papillomavirus* humain HPV) et une parakératose régulière sont notées ; de même, on trouve des cellules kératinisées atypiques orangeophiles ; une dysplasie des kératinocytes ; des figures de métaplasie squameuse atypique immature ; des macrocytes occasionnels avec cytomégalie, polychromasie et de multiples noyaux ; des cellules en forme de cerf volant (cellules métaplasiques avec de longues queues), des cellules ballonnantes (cellules gonflées avec cytoplasme clair et noyau périphérique) ; enfin, des perles squameuses bénignes bien formées.

Dans ce chapitre, nous voyons que les lésions cutanées sont dues au pouvoir transformant des virus, à la limite des lésions tumorales. Les deux cas présentés par Favrot *et al.* témoignent de cette proximité. Envisageons maintenant les dermatoses dues au pouvoir oncogène des virus.



## IV. Lésions tumorales dues aux virus oncogènes

Le taux d'incidence des tumeurs cutanées chez le chat est d'environ 84, chez le chien, il s'élève à 728. Le taux d'incidence se définit comme le nombre de nouveaux cas de maladie diagnostiqués sur une année divisé par la population à risque et exprimé en nombres de cas pour 100 000 individus de la population à risque). L'âge moyen de développement des tumeurs cutanées chez le chat est d'environ douze ans. Certaines races, telles les Siamoises et les Persans, sont à risque pour le développement de certains types tumoraux ; il y aurait une prédisposition de sexe, les mâles étant plus touchés.

Il n'y a pas de critères pleinement satisfaisants pour distinguer des tumeurs bénignes de certaines lésions inflammatoires prolifératives et de processus hyperplasiques et pour distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. Le critère le plus important de malignité étant la capacité à métastaser. La peau est le site le plus commun de développement des tumeurs chez le chien, elle arrive en deuxième position chez le chat (environ 20% des tumeurs totales sont cutanées). En général, les tumeurs cutanées du chat sont réparties en 50% de tumeurs épithéliales, 48% de tumeurs mésenchymateuses et 2% de tumeurs mélanocytaires. Chez le chat, les tumeurs cutanées les plus fréquemment rencontrées sont, dans l'ordre décroissant : les tumeurs des cellules basales, l'épithélioma spinocellulaire, les tumeurs des mastocytes, les fibrosarcomes (131).

Nous allons envisager successivement dans ce chapitre différentes tumeurs en fonction de l'agent étiologique viral en cause. Une autre classification possible est leur origine histologique :

- origine épithéliale : papillomes cutanés, épithélioma spinocellulaires, épithéliomas spinocellulaires multacentriques *in situ* ;
- origine mésenchymateuse : fibrosarcome, sarcoïde félin ;
- origine lymphohystiocytaire : lymphome épithéliotrope, lymphome non épithéliotrope...

La clé pour la bonne gestion d'une tumeur est son diagnostic spécifique et surtout précoce, grâce à la biopsie et son analyse histologique. Les techniques de cytologie exfoliative (aspiration et étalement) sont faciles et rapides et fournissent des informations de valeur à propos du type cellulaire tumoral et, dans une moindre mesure, de sa différenciation. Ces techniques ne peuvent cependant pas se substituer à l'examen histopathologique du fait de leur mauvaise valeur prédictive négative (131).

Différentes tumeurs cutanées peuvent être associées à des viroses chez le chat. Nous envisageons dans ce chapitre deux virus à pouvoir oncogène : le FeLV (et son mutant le FeSV) et les *papillomavirus*.

### 1. FeLV et lymphomes (non épithéliotrope et épithéliotrope)

Les relations entre rétrovirus et tumeurs ont fait l'objet de nombreuses études. Les rétrovirus oncogènes sont connus depuis longtemps pour leur capacité à induire, dans différentes espèces animales, des tumeurs du système hématopoïétique, des tissus mésenchymateux (tumeurs myéloïdes, carcinomes, sarcomes) et, dans quelques cas, des tissus épithéliaux. D'une manière générale, les tumeurs les plus fréquemment associées aux rétrovirus semblent être les tumeurs lymphoïdes. Nous traitons ici du lymphome cutané induit par le FeLV.

Le lymphome, prolifération de lymphocytes, compte pour 90% des tumeurs hématopoïétiques du chat, il est souvent la conséquence d'une infection par le FeLV. Les

lymphomes cutanés sont rares chez le chat et surviennent souvent chez des chats âgés FeLV négatifs sérologiquement (145). On en distingue deux types, histologiquement et grâce à des techniques immunohistochimiques :

- le lymphome non épithéliotrope : composé de lymphocytes B ; affectant le derme et le tissu sous cutané ;
- le lymphome épithéliotrope : composé de lymphocytes T qui manifestent un certain tropisme pour l'épiderme.

Les tentatives d'identification de séquences génomiques du FeLV et d'antigènes spécifiques à ce virus au sein des lésions cutanées des lymphomes cutanés épithéliotropes et non épithéliotropes sont parfois positives et confirment l'implication de ce rétrovirus dans le développement de certains lymphomes cutanés chez le chat (90).

### 1.1 Lymphome non épithéliotrope

Il se développe chez des chats souvent âgés de plus de dix ans. Il n'y a pas de prédisposition de sexe ou de race.

Les manifestations cutanées sont souvent généralisées ou multifocales, rarement prurigineuses. Des nodules sont présents dans la plupart des cas, dermiques ou sous cutanés, ils sont fermes et souvent alopeciques. Peu fréquemment, il est possible d'observer une érythrodermie exfoliative, de même que des lésions isolées.

Les manifestations systémiques, type hypercalcémie, sont rares chez le chat.

Le diagnostic se fait par aspiration des nodules à l'aiguille fine. Des étalements d'ulcères peuvent être utiles en révélant la présence de lymphocytes atypiques. La biopsie montre une infiltration du derme et du tissu sous cutané par des lymphocytes malins.

Le pronostic est sombre, la plupart des chats développent des lésions cutanées encore plus importantes et la tumeur métastase aux organes internes. Le taux de récurrence est important. Le traitement n'autorise en général qu'une courte rémission.

Un cas récemment rapporté concerne un chat abattu présentant de multiples lésions nodulaires et ulcérées localisées à la face, aux pattes et à l'abdomen. La biochimie révèle une anémie et une lymphopénie. Les tests FeLV et FIV sont négatifs. L'examen histopathologique des lésions cutanées révèle une ulcération extensive superficielle et une infiltration dense du derme par des cellules rondes pléomorphes, ressemblant à des lymphoblastes. Une atypie cellulaire est notée : anisocytose, anisocaryose, multiples nucléoles larges et mitoses anormales. Une proportion importante de cellules tumorales exprime en périphérie et/ou dans le cytoplasme des marqueurs de différenciation CD3. Un diagnostic de lymphome cutané à cellules T non épithéliotrope est posé. L'immunohistologie recherchant l'antigène du FeLV révèle l'expression plus ou moins intense de protéines virales par plusieurs cellules tumorales tandis que l'expression par les cellules épidermiques toutes couches confondues est faible. Un long fragment d'ADN proviral du FeLV est amplifié à partir de lésions cutanées. TOBEY *et al.* (141) ont suggéré qu'il s'agissait en fait d'une infection défectueuse ou latente par le FeLV car ils n'ont pas détecté d'antigènes viraux dans les cellules tumorales d'un lymphome cutané. Dans le cas précédemment présenté, les antigènes et l'ADN proviral sont retrouvés. La présence d'antigènes viraux dans les cellules tumorales et les kératinocytes mais non dans le sang périphérique suggère une infection productive locale des deux types cellulaires. FAVROT *et al.* (46) soutiennent l'hypothèse que les infections limitées à la peau peuvent survenir chez le chat et induisent des lymphomes cutanés. La PCR et les techniques immunohistologiques appliquées au FeLV ne sont pas utilisées en routine, la fréquence de

l'association entre ce virus et les lymphomes cutanés n'est donc pas connue et certainement sous estimée. Cependant, il est possible que la transformation oncogène des lymphocytes T dermiques par le FeLV soit rare et causée par des variants du virus. Dans une autre étude (82), les auteurs ne parviennent pas à détecter l'acide nucléique du FeLV dans 20% des échantillons de lymphomes cutanés. Cette étude suggère que l'induction de lymphomes par le FeLV est associée à la clairance de l'acide nucléique viral des cellules cancéreuses. Ce mécanisme d'attaque et de fuite a déjà été associé dans d'autres manifestations cliniques impliquant les rétrovirus.

## 1.2 Lymphome épithéiotrope

Ce lymphome est une tumeur cutanée rare de lymphocytes T qui semble être associée à l'infection par le FeLV dans certains cas. On l'appelle aussi lymphome T cutané ou *mycosis fungoïdes*.

Certains lymphocytes T expriment des récepteurs membranaires qui assurent leur migration à travers le derme et l'épiderme. Le lymphome épithéiotrope se développe lorsqu'un ou plusieurs clones de ces cellules deviennent malins. Bien que le stimulus responsable de cette transformation ne soit pas bien connu, le FeLV semble impliqué dans certains cas. Les lymphocytes tumoraux infiltrent la couche supérieure du derme et l'épiderme, entraînant leur épaissement, l'hyperkératose, la formation de plaques et d'ulcères.

Le lymphome épithéiotrope se développe chez des chats de plus de neuf ans, sans prédisposition de sexe ou de race.

Il en existe plusieurs présentations cliniques :

- érythrodermie exfoliative souvent accompagnée d'une alopecie (érythème accompagné de prurit ne répondant pas aux glucocorticoïdes, squames) ;
- plaques érythémateuses isolées ou multiples. Les lésions prurigineuses conduisent à l'automutilation et à l'ulcération ;
- nodules intradermiques solitaires, occasionnellement multiples, qui se développent plutôt tardivement.

Les premiers signes cliniques sont si frustrés qu'ils n'amènent pas à suspecter ce type de lymphome.

Le diagnostic débute par l'élimination des causes les plus communes de prurit, puis se poursuit par une aspiration des nodules et des plaques à l'aiguille fine ; puis des étalements d'ulcères sont réalisés, la coloration Diff Quik® révèle des lymphocytes atypiques. La biopsie montre des micro-abcès de Pautrier. Le tropisme épidermique des lymphocytes T conduit à une infiltration lymphocytaire, entraînant à l'examen histologique un schéma de dermatite lichénoïde à la jonction dermo-épidermique.

Le pronostic est identique au premier type de lymphome, réservé, les rechutes sont courantes.

TOBEY *et al.* (141) ont rapporté un cas de lymphome cutané chez un chat. L'animal présente une lésion chronique, érythémateuse, ulcéralive et non douloureuse localisée sur un postérieur; elle évolue en un tissu granuleux douloureux, la peau et le tissu sous cutané adjacents à la lésion sont épaissis. Une morsure de chat infligée dix mois auparavant est supposée être à l'origine de la lésion. Les nœuds lymphatiques régionaux sont hypertrophiés.

L'âge du chat, le caractère chronique de la lésion, l'absence de réponse au traitement oriente vers un lymphome T cutané. Le lymphome cutané peut être confondu avec une

inflammation chronique à l'examen clinique, le diagnostic doit être posé grâce à la recherche des lymphocytes malins sur les préparations histologiques des tissus affectés.

La numération formule sanguine révèle une leucocytose marquée attribuée à la neutrophilie, tous ces résultats concordant avec une inflammation. Les tests FIV et FeLV sont négatifs. Une aspiration à l'aiguille fine révèle une population hétérogène de cellules lymphoïdes, majoritairement des petits lymphocytes. Un petit nombre de prolymphocytes, lymphoblastes, cellules plasmiques et neutrophiles sont aussi observés. L'examen histopathologique de la biopsie cutanée révèle une infiltration diffuse et extensive de petits lymphocytes dans le derme. Des cellules plus larges, ressemblant à des histiocytes, sont notées ainsi qu'un petit nombre de plasmocytes et de neutrophiles. La majorité de l'épiderme est ulcérée et une exocytose de neutrophiles est observée. Les cellules lymphoïdes s'étendent sur toutes les marges de la biopsie. Un diagnostic de tumeur à cellules rondes (de type lymphocytaire/histiocytaire) est proposé. Le nœud poplité est le siège d'une prolifération d'un type cellulaire « petit lymphocyte ».

Une chirurgie d'amputation est décidée. La peau du membre amputé est soumise à une évaluation histologique. En plus des observations précédentes, des micro-abcès de Pautrier (discrets nids intra-épithéliaux de cellules lymphoïdes) sont notés. La plupart des cellules du derme sont petites, avec une faible quantité de cytoplasme et ont des petits noyaux hyperchromatiques parfois en retrait. Le nœud lymphatique inguinal est caractérisé par une population monotone de petits lymphocytes qui infiltrent le tissu environnant. Le diagnostic final est un lymphome.

Dans ce cas, les lymphocytes T transformés sont de larges cellules avec un cytoplasme abondant et un noyau enroulé. Elles forment des nids épidermiques de cinq à dix cellules, séparées des kératinocytes adjacents par un espace clair : les micro-abcès de Pautrier.

Des sections de la tumeur sont colorées pour identifier des immunoglobulines à la surface des cellules infectées. La production d'IgM, d'IgG ou IgA n'est pas mise en évidence, suggérant que la tumeur n'était pas d'origine lymphocytaire B. L'utilisation d'anticorps polyclonaux dirigés contre l'antigène des cellules T confirme bien que la tumeur est d'origine lymphocytaire T. Les techniques immunohistochimiques ne détectent pas l'antigène gp 70 du FeLV. En revanche, la PCR réalisée à partir des mêmes échantillons de tissu est positive, indiquant la présence du provirus du FeLV intégré à l'ADN des cellules tumorales.

Bien que le FeLV semble être à l'origine de la plupart des types de lymphomes du chat, les animaux atteints de lymphome cutané épithéliotrope ont systématiquement un test ELISA négatif pour la recherche de l'antigène du FeLV (7). En revanche, la PCR indique la présence du provirus FeLV intégré au génome des cellules tumorales. Cette technique amplifie une région unique de l'ADN du FeLV, différente des autres séquences virales et cellulaires. L'expression de l'antigène pendant la réplication virale n'est pas nécessaire pour obtenir un résultat positif car l'ADN est détecté par PCR.

Ces observations indiquent que le virus est présent dans l'organisme uniquement sous forme provirale intégrée aux génomes cellulaires ou que la quantité de formes libres du virus est inférieure aux seuils de détection des autres méthodes que la recherche PCR. Les recherches sur les mécanismes d'oncogenèse semblent indiquer que c'est la forme provirale qui est responsable de l'apparition de tumeurs. Il convient donc de rechercher ce provirus face à tous néoplasmes pouvant être associée au FeLV. L'absence de détection de formes libres ne permet pas de conclure à la non participation du virus dans la tumeur. Sans doute la généralisation progressive de la PCR dans l'étude de l'étiologie des tumeurs permettra à l'avenir d'incriminer plus souvent le virus. En effet, peu de cas confirmés de lymphomes T cutanés chez le chat sont rapportés dans la littérature (22).

Des études ont montré qu'en utilisant la méthode PCR sur biopsies, la prévalence des tumeurs associées au FeLV était supérieure que par les dosages sanguins. Dans les biopsies de lymphome félin, la plupart sont positives pour le FeLV par PCR alors que seulement 50% des animaux sont positifs avec des méthodes immunohistochimiques et que 10% de ces mêmes animaux étaient même négatifs pour le FeLV par la méthode ELISA. Dans une autre étude, 35% des tumeurs lymphoïdes de chats contiennent de l'ADN de FeLV mis en évidence par méthode PCR alors qu'un pourcentage très faible montre une séropositivité en méthode ELISA (57).

## 2. FeLV, FeSV et fibrosarcome

Le fibrosarcome est une tumeur dérivée de fibroblastes.

Le FeSV, ou virus du sarcome félin, a été associé à la formation de fibrosarcomes cutanés chez de jeunes chats. Le FeSV est un mutant du FeLV obtenu par recombinaison du provirus du FeLV avec une partie du génome de l'hôte contenant un proto-oncogène, ce qui fait de lui un virus transformant. Il doit emprunter une partie du matériel génétique au FeLV pour se répliquer. Tous les chats FeSV positifs sont donc aussi FeLV positifs (120). Les fibrosarcomes ne sont pas tous viro-induits, certains ont été associés à des réactions cutanées au niveau de sites d'injection vaccinale (en particulier contre la leucose et la rage) : on parle de fibrosarcomes post-vaccinaux ou post-traumatiques, ce sont les plus fréquents. Le fibrosarcome est une tumeur rapidement invasive localement, les métastases, le plus souvent pulmonaires, surviennent dans moins de 20% des cas.

Il n'y a pas d'âge particulier d'incidence, ni de prédisposition liée au sexe. En revanche, on estime que les chats âgés de moins de cinq ans sont plus enclins à développer des fibrosarcomes FeSV induits tandis que les animaux de plus de cinq ans sont résistants aux effets oncogènes du FeSV et ainsi ne produisent pas de tumeurs ou développent des lésions bénignes régressant spontanément. Les chats européens semblent être plus à risque.

Les tumeurs ont un aspect irrégulier et nodulaire, sont fermes et mal délimitées. De taille variable, elles sont souvent alopéciques et ulcérées. Des tumeurs isolées sont habituellement observées chez les chats âgés (de plus de cinq ans) et ne sont pas associées à l'infection par le FeSV. En revanche, les tumeurs observées chez les chats de moins de cinq ans sont multicentriques et FeSV associées. Les sites touchés sont la tête, les membres, le dos et l'abdomen.

Récemment, deux virus ont été mis hors de cause dans la pathogenèse des fibrosarcomes félines vaccinaux. Les fibrosarcomes vaccinaux auraient diverses origines et leur faible incidence (1 à 3,6 cas pour 10000 chats vaccinés) suggère que des facteurs individuels participent à l'oncogenèse. Les rétrovirus FeLV et FIV ne semblent pas directement impliqués. KIDNEY *et al.* (88) se sont penchés sur la présence de deux virus à ADN, potentiellement oncogènes, dans cinquante fibrosarcomes. Un *polyomavirus* pourrait constituer un contaminant lors de la préparation de vaccins à l'aide de sérum bovin. Un *papillomavirus* pourrait être un contaminant ou bien être présent sur la peau et être entraîné dans le tissu sous cutané lors de l'injection. Ces virus existeraient aussi dans l'hôte à l'état latent pour devenir oncogènes après la vaccination. La présence d'antigènes a été recherchée à l'aide de techniques immunohistochimiques et celle d'ADN à l'aide de PCR et de techniques d'hybridation. Aucune n'a révélé la présence d'antigènes ou d'ADN viral.

### 3. FIV

Le FIV peut lui aussi être impliqué dans le développement de tumeurs.

Plusieurs tumeurs sont rapportées chez des chats infectés par le FIV : lymphosarcomes, lymphomes, fibrosarcomes, maladies myéloprolifératives et mastocytomes. Statistiquement, on dénombre plus de processus tumoraux chez des animaux contaminés par le FIV en fin d'évolution de l'infection. On ne sait pas si c'est l'action directe du virus, à travers son pouvoir oncogène, qui est en cause ou son action indirecte, par ses effets immunosuppresseurs. Généralement, l'oncogenèse directe n'est pas associée aux infections par des *lentivirus*. Dans un cas présentant un chat FIV positif développant un lymphosarcome et un mastocytome (8), les particules virales ne sont pas retrouvées dans les cellules du lymphome en microscopie électronique. Cependant, une corrélation significative est établie entre l'infection par le FIV et le développement de leucémies ou de lymphomes.

Dans l'espèce humaine, au cours de l'infection par le HIV, on observe surtout des lésions cutanées de lymphome B ou même de lymphomes indifférenciés. Le virus provoque une activation polyclonale des lymphocytes B spécifiques du HIV. Le développement de lymphomes chez des chats FIV positifs pourrait suivre le même mécanisme (132).

Les tumeurs pourraient se développer dans le contexte d'immunosuppression induite par le FIV. Chez l'Homme, la maladie de Kaposi est une tumeur cutanée associée au HIV mais un *herpesvirus* serait responsable de l'oncogenèse, le HIV interviendrait plus par ses effets immunosuppresseurs.

Des épithéliomas spinocellulaires multicentriques *in situ* ont été décrits sur des chats infectés par le FIV, nous l'envisageons au paragraphe IV 6.

### 4. Papillomavirus et papillomes cutanés

Dans le chapitre III 2, l'aspect où les *papillomavirus* sont responsables d'hyperplasies épithéliales bénignes, les papillomes, a été traité.

Plus rarement, les *papillomavirus* jouent un rôle dans la genèse de différents cancers cutanés ; ils sont responsables de l'apparition de fibropapillomes et de la transformation maligne de lésions en épithéliomas spinocellulaires multicentriques *in situ* ou invasifs, surtout chez les animaux immunodéprimés.

### 5. Papillomavirus et fibropapillome ou sarcoïde félin

Un fibropapillome est une prolifération bénigne fibroblastique caractérisée par de l'acanthose, de l'hyperkératose et *down growth of rete ridges*. Ces tumeurs sont généralement liées à des infections par des *papillomavirus*, notamment chez le bétail et dans l'espèce équine. Au moins trois *papillomavirus* bovins, BPV 1, 2 et 5 sont impliqués. Chez le cheval, le fibropapillome est plutôt désigné par le terme sarcoïde équin ou sarcoïde de Jackson, les *papillomavirus* bovins de type 1 et 2 interviennent dans son développement. Une étude rassemblant 23 cas de fibropapillomes cutanés félins rapporte pour la première fois la détection de *papillomavirus* au sein de tumeurs cutanées chez le chat, dont les caractéristiques sont proches de celles du sarcoïde équin (124). Ces tumeurs touchent préférentiellement de jeunes chats, âgés de moins de cinq ans. Dans 14 cas de l'étude sur 23, les chats vivent à la campagne autour d'élevage bovins laitiers. Ces observations épidémiologiques confortent l'hypothèse d'une implication du *papillomavirus* bovin dans le développement du fibropapillome félin. Cliniquement, les lésions cutanées sont bien circonscrites et se localisent

préférentiellement sur la tête, le cou, l'abdomen ventral et les membres. Les caractéristiques histologiques sont quasiment identiques à celles du sarcoïde équin : une prolifération fibroblastique surmontée d'une hyperplasie épithéliale et souvent ulcérée; la microscopie électronique confirme la nature fibroblastique des cellules tumorales. Des nodules dermiques non encapsulés composés de cellules en forme de tiges ou de cellules étoilées entremêlées en paquets, avec un stroma faiblement vascularisé infiltrent le derme et le tissu sous cutané, entourent et séparent les annexes. Les cellules tumorales sont arrangées au hasard dans des fascicules au sein de la matrice de collagène. Leur noyau est oval allongé, la chromatine est ponctiforme, le cytoplasme est éosinophile et les marges de la cellule sont mal délimitées. Certaines tumeurs sont ulcérées. Dans le sarcoïde félin, des mastocytes sont souvent observés (lorsqu'ils sont absents, on différencie difficilement cette tumeur d'un schwannome ou même d'un fibrosarcome). Le virus n'est pas identifié sur les biopsies, on ne met pas en évidence les antigènes de *papillomavirus* dans les lésions contrairement aux papillomes. La séquence d'ADN de *papillomavirus* retrouvée par PCR dans les fibropapillomes félins (gène E1) a 75% d'homologie avec le BPV1. La réplication virale et l'expression de virions n'étant pas mises en évidence, on dispose d'un autre argument dans le sens d'une pathogenèse similaire à celle du sarcoïde équin: le chat n'est pas un hôte permissif, comme le cheval infecté par un *papillomavirus* bovin.

La littérature livre peu d'informations sur le fibropapillome du chat dont la fréquence d'apparition est faible. Plusieurs explications sont possibles. D'abord, d'un point de vue diagnostique, ces tumeurs ne sont peut être pas identifiées en tant que telles. De plus, les chats peuvent avoir une sensibilité plus faible à l'infection par le *papillomavirus* et/ou à la transformation cellulaire associée. Les chats sont moins exposés au bétail que les chevaux. Enfin, les techniques d'identification de l'ADN viral sont encore peu utilisées.

Une étude récente s'est penchée sur les caractéristiques macroscopiques, histologiques et moléculaires du fibropapillome félin, afin de préciser cette affection (138). Les douze chats de l'étude présentent des lésions bien circonscrites, de un à cinq centimètres de diamètre, parfois des nodules dermiques ulcérés. Elles sont localisées à la tête (lèvres supérieures, narines), aux coussinets ou à l'extrémité de la queue. Douze tumeurs cutanées sont analysées afin de rechercher par PCR, séquençage de l'ADN et hybridation *in situ* la présence de *papillomavirus*. Les séquences nucléotidiques sont proches, mais non identiques aux séquences des trois *papillomavirus* suivants : *papillomavirus* ovin de type 2, au *papillomavirus* oral du lapin, au *papillomavirus* du renne. Les séquences d'acides aminés ont des homologies marquées avec la protéine de capsid L1 du cerf, du *papillomavirus* bovin de type 1 et 2. Alors que les techniques immunohistochimiques n'ont pas permis de mettre en évidence d'antigènes de *papillomavirus*, de l'ADN de *papillomavirus* a été retrouvé dans les cellules mésenchymateuses ou les cordons cellulaires de plusieurs tumeurs par hybridation *in situ*. Une infection non productive des cellules tumorales mésenchymateuses fibroblastiques, chez un hôte non permissif, par un nouveau *papillomavirus*, pas encore caractérisé, pourrait expliquer l'absence d'expression d'antigènes de *papillomavirus* et l'absence d'ADN de *papillomavirus* dans l'épithélium hyperplasique. Comme ces tumeurs sont semblables aux sarcoïdes équins, les auteurs suggèrent qu'elles soient reclassées comme des « sarcoïdes félins » plutôt que des fibropapillomes, le terme « sarcoïde » reflète plus leur pathogenèse.

Récemment, un *papillomavirus* a été identifié dans une lésion de fibropapillome localisée sur la lèvre d'un lion (125). L'animal développe une masse surélevée non pigmentée et non ulcérée de 0,5 cm<sup>3</sup> entre la lèvre supérieure et le plan nasal. La tumeur est soumise à PCR après exérèse: le *papillomavirus* isolé présente 96% d'homologie avec un *papillomavirus* retrouvé dans un fibropapillome chez un chat domestique et est très proche du *papillomavirus* bovin de type 1. La tumeur réapparaît un an après, atteignant sa taille initiale.

Une seconde chirurgie est réalisée. Sept mois après, la tumeur n'est pas réapparue. Dans l'espèce équine, le taux de récurrence du sarcoïde après exérèse chirurgicale est proche des 50%. La persistance du virus à l'état latent dans la peau adjacente et histologiquement normale est une explication proposée à ce taux élevé (29).

## **6. Papillomavirus et épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* (maladie de Bowen)**

Dans l'espèce féline, des données récentes semblent impliquer les *papillomavirus* dans la genèse des épithéliomas spinocellulaires multicentriques *in situ*. Des études immunohistochimiques utilisant des anticorps polyclonaux de lapin anti-*papillomavirus* bovin montrent la présence d'antigènes de *papillomavirus* dans 45% des cas d'épithéliomas spinocellulaires multicentriques *in situ* (93). L'hypothèse que ces lésions carcinomateuses représentent une transformation maligne de papillomes viraux a été avancée mais jamais confirmée.

Plusieurs cas sont retrouvés dans la littérature : quatre cas sont décrits par ROWLAND *et al.* (121) et MILLER *et al.* (107) en rapportent cinq. Ces tumeurs s'observent principalement sur des chats âgés de plus de dix ans. Dans la plupart des cas, les lésions sont présentes depuis plus d'un à trois ans au moment du diagnostic (107). Sur le plan clinique, elles sont caractérisées par des papules, des nodules, voire des plaques hyperkératosiques et hyperpigmentées qui peuvent s'ulcérer secondairement (Photographie 33 et 34) et conduire à des croûtes. La distribution lésionnelle est multicentrique mais concerne plutôt la face, le cou, les épaules et les membres antérieurs. Parfois, la tumeur débute par une lésion localisée (121) puis finalement investit plusieurs sites. Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique des lésions qui montre une nette transition entre l'épithélium sain et l'épithélium anormal. Il révèle une dysplasie épidermique moyenne à sévère et souligne une atypie importante des cellules épithéliales avec perte de polarité, macrocaryose, variation du rapport nucléocytoplasmique, index mitotique variable, des kératinocytes dyskératosiques isolés sont retrouvés. Il n'y a pas de koilocytes. L'épiderme est hyperplasié, y compris au niveau folliculaire. En général, il n'y a pas de rupture de la membrane basale ; même les lésions les plus florissantes respectent la jonction dermo-épidermique. Dans certains cas, les lésions peuvent envahir légèrement le derme (121). Les tissus sous jacents ne sont jamais impliqués malgré la présence de certaines lésions depuis plus de deux ans.

Cliniquement et histologiquement, l'épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* du chat ressemble à la maladie de Bowen dans l'espèce humaine. Cette maladie est considérée comme une lésion épithéliale précancéreuse affectant principalement les personnes âgées. Les lésions sont simples ou multiples et peuvent apparaître sur toutes les surfaces cutanée et muqueuse ou sur les ongles. Il s'agit de plaques nettement délimitées, squameuses, croûteuses, érythémateuses, de taille variable. Classiquement, les lésions sont simples et se manifestent sur des zones exposées au soleil. L'évolution est plutôt lente et bénigne, 5% des patients développent un épithélioma spinocellulaire invasif. Le développement de ces lésions a été associé, entre autres, à des infections virales, dont les infections à *papillomavirus* (94).

Chez le chat, les lésions peuvent être recouvertes de cornes cutanées. Un cas de cornes cutanées et d'épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* concomitant a été décrit chez un chat âgé (119). L'animal présente de multiples lésions croûteuses diagnostiquées comme épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* et une corne cutanée dans la région lombaire dorsale droite. D'autres examens ont révélé un thymome et un hépatome. Les tests FIV et FeLV sont négatifs. A l'autopsie, huit mois après le diagnostic initial, l'hépatome s'est rompu, conduisant à la mort de l'animal. L'épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* est



considéré comme une lésion précancéreuse. Chez l'Homme, il est associé à des tumeurs malignes internes. Ce chat présente aussi deux tumeurs malignes internes, le thymome et l'hépatome, en plus de l'épithélioma. Cependant, la coexistence de ces trois tumeurs n'implique pas de relation de cause à effet.

Un certain nombre de cas ont été décrits sur des chats infectés par le FIV. On a observé sur cinq animaux dont trois sérologiquement positifs pour le FIV, la présence anormale de *Demodex cati* au sein de ces tumeurs. Ceci pourrait s'expliquer par une immunodéficience locale sur les mêmes animaux, la peau saine n'héberge pas le parasite. Ce phénomène pourrait être dû à la fois au développement tumoral et à l'infection par le *papillomavirus*, voire à l'infection par le FIV avec présence de *papillomavirus*, concomitant d'une démodécie chez un chat (16, 17).

Il faut bien faire la distinction entre l'épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* et l'épithélioma spinocellulaire multicentrique invasif. Cette dernière est une tumeur lente à métastaser, sauf pour les proliférations digitées, et concerne la peau abîmée par le soleil (les ultraviolet de type B sont oncogènes et localement immunosuppresseurs), la peau abîmée chroniquement et aussi les *papillomavirus*. Il n'y a pas de prédisposition de race ou de sexe, l'âge moyen d'atteinte est de neuf ans, les chats blancs (à poils courts ou longs) ont un risque treize fois plus élevé de développer un épithélioma spinocellulaire multicentrique du fait de leur peau fine et de leur faible pigmentation. L'épithélioma spinocellulaire multicentrique prend plusieurs aspects, prolifératif (de type papillomateuse souvent ulcérée) ou ulcératif (de type ulcères cratériformes croûteux). La tête est atteinte dans 80% des cas, particulièrement l'extrémité des oreilles (54%) et les paupières (19%). Les lésions des griffes, très agressives, peuvent toucher et envahir le tissu osseux et métastasent plus fréquemment. Le diagnostic fait appel à la clinique, à la biopsie montrant des cordes de kératine et des perles. Le pronostic dépend du degré de différenciation de la tumeur ; la moitié des chats atteints de tumeurs peu différenciées ont une moyenne de survie de douze semaines.

Chez l'Homme, il n'y a pas de différences histopathologiques entre la maladie de Bowen (survenant sur n'importe quelle partie du corps) et la kératose actinique (principalement sur les zones exposées au soleil) contrairement aux signes cliniques et à l'évolution qui diffèrent. La plupart des dermatopathologistes vétérinaires s'accordent pour écrire qu'il est à peine possible de faire la différence entre les deux entités sur le fait histologique et que le diagnostic est plus clinique : localisation des lésions, couleur du chat, distribution unicentrique ou pluricentrique.

Chez l'Homme, l'épidermodysplasie verruciforme a constitué le premier exemple d'association d'un cancer humain à un *papillomavirus*, c'est une maladie rare et ubiquitaire. Les lésions cutanées ont une évolution chronique, surviennent chez les patients développant un ou plusieurs carcinomes bowénoïdes ou spinocellulaires, carcinomes siégeant le plus souvent au niveau des zones exposées à la lumière. La maladie survient sur un terrain génétique particulier, la transmission est le plus souvent autosomale récessive. Au niveau des carcinomes et de leurs métastases, on a pu montrer la présence de *papillomavirus* oncogènes. Les carcinomes spinocellulaires semblent résulter de la transformation de lésions virales pré-existantes. Les UV constituent un cofacteur carcinogène important. En termes de réponse immunitaire, il existe un déficit de l'immunité cellulaire qui favorise la persistance de l'infection virale ; les chiffres de lymphocytes totaux et auxiliaires sont diminués, il existe une diminution des cellules de Langherans au niveau cutané. La cytotoxicité non spécifique est normale, mais la cytotoxicité sur kératinocytes isolés à partir de lésions cutanées est diminuée.

## V. Affections cutanées dues à l'effet immunoperturbateur des virus

Les rétrovirus ont une implication toute particulière dans ce chapitre. Dans l'espèce humaine, le HIV est responsable de nombreuses dermatoses. Chez le chat en revanche, le FeLV et le FIV sont rarement la cause de manifestations cutanées. En général, les dermatoses décrites en association avec ces deux rétrovirus sont principalement dues à leurs effets immunosuppresseurs. Les manifestations cutanées sont diverses : lésions infectieuses (virales, fongiques, bactériennes, parasitaires, mixtes), lésions tumorales (lymphomes, carcinomes), dermatoses diverses (affections vasculaires, infiltrations plasmocytaires, polychondrite).

Nous avons déjà décrit brièvement le FeLV, présentons maintenant le FIV.

Le FIV est un rétrovirus qui partage avec le FeLV certaines caractéristiques précédemment décrites, mais il appartient à une sous famille différente, celle des *Lentivirinae*. Isolé pour la première fois dans une chatterie en Californie en 1986 (105), il a été initialement désigné sous le nom de « feline T-lymphotropic lentivirus » ou FTLV. Sa distribution est mondiale, le taux d'infection dans la population féline varie de 1 à 12% en fonction de la zone géographique. L'infection par le FIV se manifeste par des signes cliniques variés : perte de poids, maladies chroniques parmi lesquelles gingivite, périodontite, stomatite, dermatite pustulaire, otite bactérienne, rhinite, conjonctivite, entérite. Le virus est retrouvé dans le sang, le sérum, le plasma, le liquide cérébrospinal, la salive. Il se transmet difficilement lors des contacts habituels entre chats, contacts sexuels, *in utero* ou par le colostrum ou le lait. En revanche, sa transmission est aisée par inoculation parentérale de sang ou plasma contaminé. Les morsures, notamment lors d'agressions territoriales, apparaissent le moyen le plus efficace de transmission du virus. Les chats les plus touchés sont âgés de six ans et plus, les mâles ont deux à trois fois plus de chances d'être infectés que les femelles lors de la défense du territoire. Les chats d'intérieur sont moins exposés à l'infection. Les signes cliniques dépendent du stade d'avancée de l'infection. Une fièvre transitoire accompagnée d'une neutropénie et d'une leucopénie, persistant plusieurs semaines, se développe quatre à six semaines après l'inoculation du FIV. La phase initiale de l'infection est aussi associée à une lymphadénopathie généralisée qui persiste plusieurs mois. Cette phase est suivie d'une période de bon état clinique relatif, suivie par l'apparition de maladies chroniques associées à l'immunodéficience. Le délai entre l'infection par le FIV et le développement de ce type de maladies n'est pas connu avec précision mais peut excéder une année (73).

En termes de santé publique, le sida du chat, du fait de la proximité du FIV avec le HIV responsable du sida de l'homme, a suscité un fort intérêt de la part de la communauté scientifique. Aucune preuve n'atteste que le FIV soit un risque pour l'homme car il apparaît incapable d'infecter des humains. Le virus est différent d'un point de vue antigénique, il est hautement spécifique d'espèce et ne peut se répliquer au sein de cultures de cellules humaines. Des échantillons de sérum de sujets exposés au FIV ou à des chats infectés ont tous été testés négativement pour les anticorps dirigés contre le FIV (132).

## **1. Rétrovirus et dermatoses « opportunistes » en relation avec l'immunodépression T : dermatoses infectieuses**

Les affections opportunistes au cours des infections virales sont relativement peu fréquentes chez le chat si on le compare à l'Homme atteint de HIV. Ces affections surviennent notamment dans le cas des rétroviroses qui induisent sans nul doute l'immunodéficience la plus nette.

La plupart des travaux visant à essayer de chiffrer cette sensibilité aux affections opportunistes chez les chats atteints de FIV et/ou de FeLV prend comme critère d'inclusion dans le groupe d'étude la séropositivité à l'un ou l'autre de ces virus, sans tenir compte de leur stade d'évolution. Nous manquons de marqueurs fiables en routine de ce stade SIDA, tel le rapport CD4+/CD8+ utilisé dans l'espèce humaine. Il semble en effet que le rapport CD4+/CD8+ ne soit pas significativement différent entre les chats en phase de latence et les chats en stade SIDA (117). De plus, il existe sans doute un biais épidémiologique certain puisque les facteurs de risque pour la contamination par ces virus sont aussi des facteurs de risque pour la plupart des affections infectieuses.

Il n'existe pas d'études prouvant l'existence de dermatoses opportunistes dont le lien avec le FIV et le FeLV ait été établi de façon certaine (74). Par contre, certaines études tendent à montrer l'association entre certaines manifestations cliniques et l'infection par l'un et/ou l'autre de ces rétrovirus (133). L'apparition de dermatoses opportunistes est en relation avec une immunodépression cellulaire déjà bien avancée. Le pronostic médical d'une affection n'est pas plus sévère chez un chat infecté par le FIV et/ou le FeLV que chez un animal indemne tant que les signes de l'immunodéficience en rapport avec la perturbation du système immunitaire ne sont pas installés (73). La fréquence et la sévérité des manifestations cutanées augmentent au cours de l'évolution, lors de l'aggravation de l'immunosuppression.

### **1.1 Infections virales**

Selon HUBERT (80), il est possible d'observer des différences significatives dans la sévérité des infections à l'*herpesvirus* félin et au FeLV sur des chats atteints de FIV par rapport à des animaux sains.

### **1.2 Infections bactériennes**

Les périonyxis et onyxis bactériens multicentriques sont fréquents sur des chats infectés par les rétrovirus, en particulier le FIV (65). Les calques cutanés réalisés à partir d'un écouvillonnage de la zone péri-unguéal montrent souvent, après coloration rapide, plusieurs espèces bactériennes (cocci et bacilles), en position intra et extragranulocytaire. Le pronostic est souvent réservé.

Des infections bactériennes cutanées profondes sont souvent signalées chez des chats infectés par les rétrovirus. Elles se caractérisent, sur le plan clinique, par des nodules multiples ou des abcès. Leur localisation est variable et ils se fistulent secondairement. Leur examen histopathologique oriente vers une étiologie. Des mycobactérioses atypiques, des nocardioses, des actinomycoses ou encore des botryomycoses sont décrites en association avec les rétroviroses (56).

Selon HUBERT (80), il semblerait que les pyodermites (Photographie 35 et 36), relativement rares chez le chat, soient plus fréquentes lors de rétroviroses.

### 1.3 Infections fongiques : mycoses

Les mycoses constituent un groupe important de maladies opportunistes reliées à une infection par le FIV ou le FeLV. Peu d'études sur la flore fongique cutanée de chats porteurs de rétrovirus ont été réalisées. Sierra *et al.* ont étudié la flore fongique en peau saine sur les chats séropositifs FIV ou FeLV par rapport à des animaux en bonne santé (134). Les auteurs n'isolent pas plus souvent de flore pathogène sur les chats séropositifs. En revanche, MANCIANTI *et al.* (101) trouvent trois fois plus de *Microsporum canis* sur les animaux atteints de FIV. Dans la population générale féline, le portage de *Microsporum canis* est très variable selon les enquêtes menées : de 10% à 75%. Ces différences tiennent surtout à la provenance très diverse des populations testées. Ces résultats sont contradictoires et nécessitent de plus amples investigations. Un critère de sélection envisageable serait d'utiliser un marqueur de l'immunodépression.

Des cas de mycoses profondes systémiques associées aux rétroviroses sont rapportés : rhodotulose (18), cryptococcose (83).

Au final, aucune étude ne montre que les mycoses superficielles et profondes (sous cutanées et systémiques) sont plus fréquentes chez les chats infectés par les rétrovirus. Tout au plus, on peut dire qu'elles sont plus sévères cliniquement et plus riches en éléments fongiques et qu'elles guérissent plus lentement voire incomplètement, même pour les mycoses superficielles. Enfin, même si une relation de cause à effet n'a pas été prouvée entre le statut rétroviral et les mycoses profondes, leur diagnostic nécessite un dépistage systématique des rétroviroses.

### 1.4 Infections parasitaires

Des dermatoses parasitaires comme la gale notoédrique (62) ou la démodécie généralisée (31) peuvent être observées sur des chats infectés par des rétrovirus. Dans ce contexte, la gale et la démodécie ont des aspects cliniques très sévères et le degré d'infestation parasitaire est généralement élevé. Le pronostic est réservé, notamment lors de démodécie généralisée.

## 2. Rétrovirus et dermatoses induites par l'activation des lymphocytes B

Lors de rétroviroses félines, les perturbations du système immunitaire humoral se traduisent par une activation des lymphocytes B. Cette activation peut parfois être à l'origine d'infiltrations plasmocytaires qui, chez le chat, affectent plusieurs organes dont la bouche (stomatite plasmocytaire), les pavillons auriculaires (chondrite plasmocytaire) ou les coussinets (pododermatite plasmocytaire). Toutefois, toutes les proliférations plasmocytaires cutanées et muqueuses ne sont pas en relation avec une infection par le FIV ou le FeLV. D'une manière générale, ces infiltrations plasmocytaires doivent être considérées comme une modalité réactionnelle chronique vis-à-vis d'antigènes variés, notamment viraux (131). Histologiquement, elles se traduisent par une infiltration périvasculaire d'abord, puis de tout le derme par des cellules à grande prédominance plasmocytaire.

## 2.1 Stomatites plasmocytaires

Les stomatites plasmocytaires se caractérisent par des proliférations douloureuses, principalement sur les plis ou les arcs palatoglosses, à l'origine d'anorexie, d'halitose, de ptyalisme et d'amaigrissement. Une gingivite et une buccostomatite y sont fréquemment associées. Ces proliférations ont tendance à s'ulcérer, provoquant des saignements. Certaines études montrent une prédisposition des chats infectés par le FIV, 15 à 30% des cas, alors que les chats infectés par le FeLV représentent moins de 6% des cas (91). Chez l'Homme, les patients HIV positifs présentent des lésions buccales de type gingivite plasmocytaire. Une défaillance de la barrière immunologique de la cavité buccale par le biais de certains virus (FIV, *calicivirus*) et de bactéries périodontopathogènes qui prolifèrent particulièrement lors de parodontite pourrait expliquer certains aspects de la physiopathologie des stomatites plasmocytaires. Récemment, il a été montré que les résorptions odontoclasiques sont plus fréquentes chez les chats infectés par le FIV (78).

## 2.2 Pododermatites plasmocytaires

La pododermatite plasmocytaire est une dermatose rare consistant en une infiltration d'un ou plusieurs coussinets par des cellules plasmatiques (26, 60). Le FIV jouerait un rôle dans cette affection, quoique plusieurs cas ne soient pas associés à une infection par le FIV.

L'étiologie et la pathogénie de la pododermatite plasmocytaire ne sont pas vraiment connues bien que la prolifération plasmocytaire, les concentrations sériques élevées en globulines, l'implication des cellules plasmatiques et le dépôt d'immuns complexes au niveau dermo-épidermique, les titres d'anticorps antinucléaires parfois élevés suggèrent un désordre immunitaire. Plusieurs études ont montré que, dans au moins 50% des cas, l'affection est associée à l'infection par le FIV (63).

Cette association est supposée dès 1993 par Simon et al. (135) qui réalisent l'examen post-mortem de neuf chats infectés par le FIV, sans co-infection par le FeLV, et présentant une maladie inflammatoire chronique, infectieuse et/ou tumorale. A l'examen histologique, quatre animaux présentent sur un ou plusieurs coussinets une pododermatite plasmocytaire. Les lésions sont caractérisées par une infiltration massive de cellules plasmatiques dans le derme profond et l'hypoderme, parfois accompagnée d'une ulcération des coussinets. Des techniques immunohistochimiques utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre les antigènes gp130/gp40 du FIV (respectivement protéine transmembranaire et protéine d'enveloppe) détectent au sein de l'infiltrat inflammatoire des amas de cellules immunoréactives au FIV. Ces observations suggèrent une association entre pododermatite plasmocytaire et infection par le FIV.

Une étude menée en 2004 sur neuf chats pour lesquels un diagnostic de pododermatite a été posé montre que quatre de ces chats sont FIV positifs au test ELISA et que cinq chats sont positifs pour la recherche du FIV par PCR au sein des biopsies de lésions cutanées. La pododermatite plasmocytaire féline peut être considérée comme une modalité de réaction cutanée multifactorielle et l'infection par le FIV semble être un facteur prédisposant (122).

Cliniquement, l'accumulation progressive de cellules plasmatiques et de tissu de granulation conduit à un gonflement d'un ou plusieurs coussinets métacarpiens ou métatarsiens, accompagné d'une douleur souvent absente, parfois vive (26). Les coussinets se ramollissent ensuite en leur centre. L'ulcération et l'infection secondaire du tissu qui fait protrusion s'ensuivent, il saigne au moindre contact (Photographie 37). Habituellement, seul un coussinet est touché, le métacarpien le plus souvent. Parfois, les coussinets digités sont affectés. Des stries hyperkératosiques peuvent s'observer à la surface du coussinet. Une

décoloration bleu pâle violacée peut apparaître. Si le coussinet s'ulcère, un tissu de granulation hémorragique fait protrusion. L'état général est parfois altéré. Parfois, une stomatite plasmocytaire est associée (60). Cette présentation clinique est très caractéristique. Aucune prédisposition d'âge, de race ou de sexe n'est établie. Un prélèvement puis un étalement et coloration de matériel permet la mise en évidence de cellules plasmiques. La biopsie permet un diagnostic de certitude.

### 2.3 Chondrites plasmocytaires

Les chondrites plasmocytaires sont exceptionnelles. Elles se caractérisent par un gonflement douloureux souvent symétrique des pavillons auriculaires (le bord de l'oreille est érythémateux violacé, il est retourné et déformé), puis leur rétraction cicatricielle. Lors de la première phase, des symptômes généraux (hyperthermie) sont observés. Une infection par les virus FIV et FeLV a été observée dans certains cas. La chondrite plasmocytaire est une maladie à médiation immune rare : il s'agirait d'une attaque à médiation immune dirigée contre le collagène de type II. Elle entraînerait l'inflammation et la destruction à la fois des structures cartilagineuses articulaires et non articulaires. L'examen de la biopsie révèle une inflammation lymphoplasmocytaire avec nécrose du cartilage.

Une association entre rétrovirose et chondrite plasmocytaire est postulée. Quelques cas de polychondrite récidivante ou RPC chez le chat sont rapportés dans la littérature. BUNGE *et al.* (21) rapportent en 1992 le cas d'un chat FeLV positif. Le rôle de ce virus dans la pathogenèse de la RPC reste indéterminé et les auteurs suggèrent qu'une recherche de FeLV soit effectuée lors de RPC.

En 2002, GERBER *et al.* (53) rapportent deux cas de RPC, tous deux négatifs pour les virus FIV et FeLV. Ils remettent en cause l'association entre la RPC et les rétrovirus. Après avoir passé en revue les différents cas exposés dans la littérature, il apparaît qu'il n'y a pas d'association définie entre FeLV et/ou FIV et la RPC, car la majorité des chats testés sont sérologiquement négatifs pour les deux virus.

### 3. FIV et folliculite murale

HUBERT (80) a observé sur un chat âgé de trois ans et FIV positif une dermatite généralisée, localisée à la tête, l'abdomen et les coussinets. Les Photographie 38 à 41 illustrent l'évolution clinique des lésions cutanées chez ce chat. L'examen des biopsies (Photographie 42 à 44) révèle une folliculite murale, une périfolliculite lymphocytaire et mastocytaire, un infiltrat périfolliculaire et mural à petits lymphocytes matures et mastocytes très nombreux ainsi qu'une incontinence pigmentaire sous épidermique. La recherche de dermatophytose est négative.

Les folliculites murales lymphocytaires sont des infiltrations de lymphocytes dans l'épaisseur de la gaine du poil. Les folliculites murales sont supposées, à l'heure actuelle, avoir une origine immunitaire contre des antigènes des cellules de la gaine externe du poil. Le rôle du FIV ici est très mal déterminé. Tout comme dans les cas de pododermatites plasmocytaires, ces folliculites ont une étiologie plurifactorielle, dont l'infection par le FIV pourrait faire partie.

#### 4. *Herpesvirus* et érythème polymorphe

L'érythème polymorphe est une dermatose d'origine immune au cours de laquelle les lymphocytes T cytotoxiques attaquent les kératinocytes et induisent leur mort par apoptose.

L'érythème polymorphe est décrit depuis longtemps chez le chat et une étiologie de toxidermie, en particulier médicamenteuse, était le plus souvent avancée. Récemment, une étiologie herpétique a été proposée.

Nous avons déjà mentionné précédemment l'infection par l'*herpesvirus* félin et les manifestations cutanées qui en résultent. Nous retrouvons ici ce virus, mais dans des conditions particulières de désordre immunitaire. Ces deux situations ont des caractéristiques particulières.

Dans le premier cas de figure, l'*herpesvirus* infecte les kératinocytes qui sont détruits : c'est la réaction immunitaire normale développée contre les cellules infectées. La destruction cellulaire provoque une ulcération plus ou moins étendue qui guérit spontanément sous huit jours. L'*herpesvirus* est présent dans les lésions (mis en évidence par cytologie, histopathologie, PCR), l'animal a des signes cliniques d'infection virale. Lorsque le traitement antiviral est mis en place rapidement, une amélioration clinique est observée.

Dans le second cas de figure, la réaction du système immunitaire est anormale, accompagnée de manifestations cliniques imprévisibles. Il s'agit d'une hypersensibilité qui se développe cinq à vingt jours après l'infection herpétique. Les lésions sont associées d'une part au dépôt d'immunoglobulines et de complément et d'autre part à la destruction cellulaire par les lymphocytes cytotoxiques. La maladie se présente sous deux formes : l'érythème polymorphe majeur et mineur ; la forme la plus sérieuse est associée à des signes systémiques et, souvent, à une ulcération extensive, tandis que la forme mineure est rarement associée à des signes généraux ou des ulcères.

Toute infection herpétique n'est pas suivie d'érythème polymorphe. Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'a été mise en évidence. Une prédisposition génétique interviendrait.

Une dermatose compatible avec un érythème polymorphe post herpétique a été rapportée chez le chat (37). Les symptômes cutanés surviennent dix jours après les symptômes classiques d'une herpesvirose (coryza, conjonctivite) et se caractérisent par une dermatose érosive et exfoliative faciale (on décrit un érythème en anneau autour des yeux, donnant à l'animal des « yeux de taureau ») et généralisée avec parfois une atteinte buccale. Des plaques d'urticaire, des vésicules et des bulles sont observées. L'examen histopathologique des biopsies lésionnelles montre une hyperkératose parakératosique massive, des kératinocytes nécrotiques isolés et une satellitose lymphocytaire. C'est l'analyse histopathologique qui permet de poser un diagnostic définitif. Le virus n'est pas mis en évidence, que ce soit par immunohistochimie ou PCR. La maladie semble évoluer favorablement en quelques semaines.

HUBERT (80) rapporte un érythème polymorphe en phase de début (Photographie 45).

En médecine humaine, l'érythème polymorphe est cliniquement pathognomonique, « érythème polymorphe » signifiant que les signes cliniques évoluent en plusieurs lésions distinctes : érythème, puis lésions ciblées, éventuellement vésiculation centrale. L'histopathologie est rarement effectuée. En médecine vétérinaire au contraire, le diagnostic est basé sur l'histopathologie qui inclut un long diagnostic différentiel et rend l'érythème polymorphe difficile à diagnostiquer. Ceci pourrait expliquer la diversité des cas cliniques

vétérinaires qui ont des caractéristiques histopathologiques compatibles avec un érythème polymorphe.

## **VI. Lésions cutanées liées à d'autres processus pathogéniques ou à des processus pathogéniques inconnus**

### **1. *Herpesvirus* et automutilation**

Le virus de la maladie d'Aujeszky, qui n'a pas de tropisme cutané, est un alpha *herpesvirus* : *suis herpesvirus 1*. Les lésions de la peau ne sont pas liées à un effet cytopathogène du virus pour les cellules cutanées mais à l'atteinte neurologique induisant un prurit à l'origine d'automutilation. Le chat s'auto-inflige des lésions cutanées.

La maladie d'Aujeszky, connue chez les carnivores domestiques, voit son importance dans la confusion possible avec la rage, d'où son nom de pseudorage. C'est une maladie rare, sévèrement prurigineuse, fatale. Les suidés constituent le réservoir de l'infection. Les chats s'infectent par contact avec des animaux infectés ou en ingérant de la viande de porc crue. Le virus est ingéré par le chat dans la viande de porc crue contaminée. Il pénètre les terminaisons nerveuses au site d'inoculation et gagne le cerveau de manière rétrograde le long de l'axone des fibres nerveuses. Les infections expérimentales de chats par voie orale montre que le virus se réplique dans les amygdales. Depuis la muqueuse de la cavité buccale, il gagne le noyau du tractus solitaire et l'area postrema de la medulla oblongata, le long des branches sensitives des nerfs crâniens IX et X. Le nerf crânien V semble moins souvent impliqué. Mis à part les dommages inflammatoires causés au tissu cérébral, le virus entraîne d'importantes altérations fonctionnelles des cellules nerveuses. Le virus, au niveau central, provoquerait l'excitation des neurones sensitifs de la peau, à l'origine du prurit et des lésions cutanées.

Chez le chat, les symptômes observés sont avant tout neurologiques : apathie ou agressivité, ataxie, dysphagie, anisocorie (Photographie 47), vocalisations inhabituelles, dyspnée, diarrhée, vomissements, salivation excessive (Photographie 48). Un intense prurit de la portion antérieure du corps, particulièrement de la face et de la bouche, conduit l'animal à l'automutilation (Photographie 46) et à l'apparition d'impressionnantes lésions cutanées, localisées à la face et aux oreilles. Cependant, le prurit n'est pas toujours présent (69). Une étude montre qu'un prurit intense est présent dans 18% des cas seulement (75). Lorsqu'il est présent, des lésions d'automutilation ne sont pas observées systématiquement. Le cas d'une chatte adulte développant un prurit sévère le cinquième jour est rapporté (70). L'évolution est courte, la mort intervenant le plus souvent dans les 48 heures suivant les premiers symptômes.

### **2. *Calicivirus* et syndrome fièvre hémorragique**

Les *calicivirus* ont sont impliqués dans le syndrome coryza du chat, dont les symptômes classiques sont rhinite, conjonctivite, jetage et ulcérations localisées essentiellement à la langue et aux narines. Des présentations cliniques plus graves sont décrites, dont le complexe gingivostomatite chronique félin et le syndrome virulent systémique ou syndrome fièvre hémorragique, objet de ce paragraphe.

Décrit pour la première fois en Californie par PEDERSEN *et al.* en 2000 (112), le syndrome a décimé des chats en 2002 dans la région de Los Angeles et en 2004 au Royaume Uni. Il s'agit d'une forme aiguë de vasculite avec des œdèmes et des ulcérations des extrémités. Lors de ces épizooties, la maladie est très contagieuse (par les vomissements contaminés) et la mortalité élevée, avoisinant 50%.



D'évolution aiguë, ce syndrome se caractérise par une fièvre importante (souvent supérieure à 40°C), de l'anorexie, un ictère. Les lésions cutanées sont caractéristiques : elles incluent une dermatite faciale ulcéralive (avec atteinte du nez, des lèvres, des extrémités des oreilles, de la zone péri-oculaire), des ulcérations orales, des croûtes, un œdème sous cutané de la face (Photographie 49 et 50) et des extrémités des membres. Dans certains cas, des zones d'alopecie focale et des pustules sont notées. L'œdème cutané est parfois associé à un œdème pulmonaire et à des effusions pleurales engendrant une détresse respiratoire importante. Ces manifestations sont associées ou non aux symptômes classiques de la calicivirose. En fin d'évolution, il est possible d'observer des signes de coagulopathie : pétéchies, ecchymoses, épistaxis, hématoméses.

Le syndrome fièvre hémorragique est associé à l'infection des chats par des mutants hypervirulents du *calicivirus* félin. Les *calicivirus* sont des virus très particuliers. Leur matériel génétique est constitué d'ARN. Le génome subit en permanence des mutations rapides, s'agissant d'ARN, il y a peu de réparations. Cela augmente la diversité des souches virales. L'immunogénicité des *calicivirus* est portée par la protéine de capsid E qui présente deux zones hypervariables permettant aux *calicivirus* d'échapper aux mécanismes immunitaires de l'hôte. Le chat est infecté par une ou plusieurs souches virales, et qu'il présente des symptômes ou non, il devient porteur et excréteur du *calicivirus*. Vu les capacités de mutation de cette famille, ce chat excrétera certainement de nouvelles souches en plus de celles qui l'ont infecté.

La nouvelle souche isolée dans l'épidémie de Californie est FCV-ari. Les anticorps dirigés contre FCV-ari ont une réactivité croisée faible voire négligeable avec les anticorps dirigés contre la souche vaccinale universelle FCV-F9, les chats vaccinés ne disposent donc que d'un faible niveau d'immunité face à cette nouvelle souche mutante. Depuis sa description, la souche FCV-ari a été incriminée au minimum dans cinq épidémies aux Etats-Unis. Une souche génétique distincte de FCV-ari, FCV-kaos a été isolée de chats de l'épidémie de Californie du Nord. Enfin, une troisième souche distincte est isolée dans un autre état. Ces observations suggèrent que les mutations associées aux maladies hémorragiques sont distinctes dans chaque cas ou que ces mutations surviennent dans une portion du génome viral qui n'avait pas été séquencée systématiquement (81).

Les six épidémies de calicivirose décrites partagent certaines caractéristiques :

- Un chat de refuge hospitalisé semble être la source de l'infection ;
- Les chats adultes vaccinés et en bonne santé sont affectés tandis que les chatons ont des signes moins sévères ;
- La dissémination se produit très rapidement par le vomis des chats appartenant aux employés de la clinique et aux clients ;
- Les épidémies sont résolues en deux mois approximativement.

La pathogénie des symptômes cutanés associés au syndrome hémorragique n'est pas clairement élucidée, d'où la description de cette affection dans ce paragraphe. L'infection semble toucher les vaisseaux sanguins, comme le suggère l'œdème sévère (parfois accompagné d'hémorragie) touchant le tissu sous cutané et les poumons, de même que la nécrose locale de la peau et du tissu adipeux. Bien que la vascularite n'apparaisse pas distinctement à l'analyse histopathologique des biopsies cutanées, elle caractérise les lésions cutanées précoces observées chez certains animaux de l'étude. La perte de l'intégrité des vaisseaux est aussi la meilleure explication à la baisse significative des protéines sériques et à l'observation d'un sérum ictérique, de thrombocytopenie et de coagulopathies.

Les raisons de mortalité élevée associée au FCV-ari sont indéterminées. Des facteurs de résistance individuelle semblent jouer un rôle puisque les liens génétiques qui existent entre certains chats de l'étude semblent avoir contribué à la sévérité de la maladie.

La maladie apparaît brutalement et disparaît. La raison pour laquelle une telle souche, virulente et contagieuse apparaît et disparaît si soudainement reste obscure.

La moitié des chats atteints décèdent, les autres guérissent spontanément. Beaucoup deviennent porteurs chroniques et les chats infectés par les souches mutantes semblent abriter le virus pendant au moins seize semaines après l'infection. Il est possible qu'un état de porteur latent pour ces souches existe et les chats infectés chroniques pourraient représenter une menace après leur guérison. Aucune épidémie n'a duré plus de deux à trois mois, elles ne sont jamais suivies de cas sporadiques, ce qui semble indiquer que ces porteurs chroniques ne jouent pas un rôle dans la transmission de ce mutant. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : ces mutants pourraient ne pas survivre dans l'organisme de manière prolongée ; l'organisme serait capable d'exercer une pression de mutation dans le sens inverse, celui de la perte de l'augmentation de la virulence. La résolution spontanée des épidémies trouverait ainsi une explication.

L'émergence de formes cliniques nouvelles provoquées par des agents pathogènes bien connus soulève de nombreuses questions, dont celle de l'efficacité de la vaccination.

### **3. Dermatose généralisée chez des chats FIV séropositifs**

Une série de trois chats atteints de FIV et présentant une dermatose généralisée (**131**), caractérisée par une éruption papulocroûteuse avec alopecie et squamosis, plus marquée dans la région de la tête et des membres, prurigineuse pour l'un des animaux, est décrite (Photographie 51).

A l'histologie, on observe une dermatite d'interface hydropique, quelques kératinocytes géants, un manque de coloration des cellules épidermiques de la couche basale. Tous les traitements se sont avérés inefficaces. (Photographie 52)

L'auteur pense que cette dermatose est peut-être directement liée à la présence du virus FIV.

Pour conclure, nous présentons un cas clinique montrant les interactions entre les différents acteurs : virus et hôte et la mise en jeu de différents mécanismes de pathogénicité traités dans cette thèse. Il s'agit d'un chat mâle Européen de 17 ans, en bon état général, présentant des lésions ulcératives et croûteuses du menton et des ailes du nez apparues depuis un an. La sérologie FIV est positive. L'analyse histopathologique des prélèvements cutanés conclut à un carcinome épidermoïde *in situ* avec présence de *papillomavirus* concomitant à une démodécie, chez un chat infecté par le FIV. Il est possible qu'un immunodéficit dû à l'infection par le FIV soit responsable de l'apparition et du développement des *papillomavirus*, qui induiraient secondairement l'apparition des lésions carcinomateuses. Cette hypothèse est d'autant plus séduisante qu'elle permet d'expliquer la concomitance des lésions préneoplasiques et de la démodécie (**16, 66**).

## Conclusion

Les atteintes de la peau du chat apparaissent dans le tableau clinique de nombreuses infections virales. Même si le mécanisme conduisant de l'infection virale à l'expression cutanée n'est pas toujours bien connu, ce travail permet de dégager les principaux mécanismes pathogéniques mis en jeu et d'établir une classification des dermatoses virales dans l'espèce féline. Les étiologies sont nombreuses. Il peut s'agir d'une atteinte liée directement à l'action destructrice du virus, d'un conflit entre le virus et les effecteurs de la réponse immunitaire dirigés contre lui, des effets délétères de la réponse immune ou encore du pouvoir oncogène du virus. Il peut s'agir aussi des effets secondaires d'une atteinte viscérale profonde. Ces étiologies peuvent être associées ou non entre elles, les dermatoses virales ne sont pas exclusives les unes des autres.

La revue des virus à expression cutanée dans l'espèce féline nous permet de souligner leur diversité. En pratique, on ne s'étonnera pas d'observer de grandes différences épidémiologiques et physiopathologiques entre ces virus alors même que les signes cliniques observés sont parfois très proches, comme dans le cas des dermatoses ulcératives. La connaissance de cette diversité, des principaux mécanismes pathogéniques et l'utilisation des méthodes d'identification virale permettra, à l'avenir, de diagnostiquer plus aisément les dermatoses viro-induites dans l'espèce féline.

## Références bibliographiques

1. ACHTEN G, ANDRE J, CLUMECK N, DE MAUBEUGE J, GOENS J, PARENT D. Troubles de la kératinisation. In : *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale*. Paris : Elsevier, 1989, **12680** A10
2. ALHAIDARI Z, MAGNOL JP. Lésions élémentaires dermatologiques. *Encyclopédie vétérinaire, Dermatologie* 0104, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2000, 9 p.
3. ANTONSSON A, HANSSON BG. Healthy skin of many animal species harbors papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *Journal of virology*, 2002, **76** (24) 12537-12542
4. ANTONSSON A, FORSLUND O, EKBERG H, STERNER G, HANSSON BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *Journal of virology*, 2000, **74** (24), 11636-11641
5. APPEL MJ. *Virus infections of carnivores*, vol. I. Elsevier Science Ltd, 1987, 521p.
6. ARACTINGI S, FERMAND JP, MORINET F. Infections à virus varicelle zona et pathologie cutanée. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 105-109
7. BAKER JL, SCOTT DW. *Mycosis fungoides* in two cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1989, **25**, 97-101
8. BARR MC, BUTT MT, ANDERSON KL, LIN DS, KELLEHER TF, SCTT FW. Spinal lymphosarcoma and disseminated mastocytome associated with feline immunodeficiency virus infection in a cat. *JAVMA*, 1993, **202** (12), 1978-1982
9. BASSET-SEGUIN N, GUILHOU JJ. Cancers cutanés épithéliaux: oncogènes, antioncogènes et virus. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 25-30
10. BASTUJI-GARIN S. Erythème polymorphe post-herpétique. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 151-153
11. BEATTY JA, LAWRENCE CE, CALLANAN JJ, GRANT CK, GAULT EA, NEIL JC et al. Feline immunodeficiency virus associated lymphoma: a potential role for immune dysfunction in tumorigenesis. *Vet. Imm. and Immunopathology*, 1998, **65**, 309-322
12. BENNETT M. *Coronavirus* infection. *J. Small Anim. Pract.*, 1985, **26**, 653-661
13. BENNETT M et al. *Poxvirus* infection in the domestic cat: some clinical and epidemiological observations. *Vet. Rec.*, 1986, **118**, 387-390
14. BENNETT M, GASKEL CJ, BAXBY D, GASKELL RM, KELLY DF, NAIDOO J. Feline cowpox virus infection. *Journal of small animal practice*, 1990, **31**, 167-173
15. BENNETT M, CROUCH AJ, BEGON M, DUFFY B, FEORE S, GASKELL RM et al. Cowpox in British voles and mice. *Comp. Path.*, 1997, **116**, 35-44
16. BENSIGNOR E, CARLOTTI DN, DELMAS H. Un cas de carcinome épidermoïde *in situ* (maladie de Bowen) avec présence de *papillomavirus*, concomitant d'une démodécie chez un chat. *Communication personnelle*
17. BENSIGNOR E, GAGUERE E, OLIVRY T, MAGNOL JP, *Communication personnelle*
18. BOURDEAU P, HUBERT B, MAGNOL JP. Suspicion de dermatomycose à *Rhodotorula mucilaginosa* chez un chat infecté par le FeLV et le FIV. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1992, **168** (2), 91-96
19. BOURGAULT-VILLADA I. Réponses immunitaires aux virus (I). Réponse immunitaire cellulaire. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 17-19
20. BREITBURD F, CROISSANT O, ORTH G. Expression of human *papillomavirus* type 1 E4 gene products in warts. *Cancer cells*, 1987, **5**, 115-122
21. BUNGE MM, FOIL CS, WAYNE TAYLOR H, GLAZE MB. Relapsing polychondritis in a cat. *Journal of the Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1992, **28**, 203-206

22. CACIOLO PL, HAYES AA, PATNAIK AK. A case of *mycosis fungoides* in a cat and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1983, **19**, 505-511
23. CAMPBELL KL. Feline *poxvirus* infection. In : MORGAN RV. *Handbook of small animal practice*. New York : Churchill Livingstone, 1992, 943-944
24. CAMPBELL NA. *Biology*. 3rd ed. United States: The Benjamin, 1993, 1190p.
25. CAMPO MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus research*, 2002, **89**, 249-261
26. CANONGE F, POISSON L, LONGEART L. Pododermatite lymphoplasmocytaire quadripodale chez un chat. *Le point vétérinaire*, 1998, **29** (193), 83-86
27. CARNEY HC, ENGLAND JJ, HODGIN EC, WHITELEY HE, ADKISON DL, SUNDBERG JP. *Papillomavirus* infection of aged Persian cats. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1990, **2**, 294-299
28. CARPENTER JL, KREIDER JW, ALROY J, SCMIDTS GM. Cutaneous xanthogranuloma and viral papilloma on an eyelid of a cat. *Vet. Derm.*, 1992, **3** (4/5), 187-190
29. CARR EA, THEON AP, MADEWELL BR, HITCHCOCK ME, SCHLEGEL R, SCHILLER JR. Expression of a transforming gene E5 of bovine *papillomavirus* in sarcoids obtained from horses. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 1212-1217
30. CENTER SA, SCOTT DW, SCOTT FW. Multiple cutaneous horns on the footpads of a cat. *Feline Pract.*, 1982, **10**, 26-30
31. CHALMERS S, SCHICK RO, JEFFERS J. Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. *JAVMA*, 1989, **194** (2), 256-257
32. CHARDONNET Y, VIAC J, SCHMITT D. Epithéliums, cellules de Langherans et infections virales. *Médecine/sciences*, 1998, **14**, 404-411.
33. CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 203p.
34. COOPER LM, SABINE M. Paw and mouth disease in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 1972, **48**, 644
35. CZERNY CP, EIS HUBINGER AM, MAYR A, SCHNEWEIS KE, PFEIFF B. Animal poxviruses transmitted from cat to man : current event with lethal end. *J. Vet. Med. B*, 1991, **38**, 421-431
36. D'INCAN M, SOUTEYRAND P, GASMI M, DESGRANGES C. Lymphomes cutanés à cellules T et virus HTLV. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 31-36
37. DE MANUELLE T. Feline dermatopathies : newly described disorders. *Proceedings of the AAHA 70th Annual Meeting*, 2003, 93-95
38. DECLERCQ J. Pustular *calicivirus* dermatitis on the abdomen of two cats following routine ovariectomy. *Vet. Dermatology*, 2005, **16**, 395-400
39. DECLERCQ J., MAENHOUT T. *Veterinary Dermatology*. Personal communication, 1999
40. DEGORCE F. *Poxvirose cutanée chez un chat. Cas clinique*. CES de dermatologie, 1993-1995
41. DESCAMPS V, FAVRE M. Potentiel oncogène des papillomavirus humains. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 37-42
42. EGBERINK HF, WILLEMSE A, HORZINEK MC. Isolation and identification of a poxvirus from a domestic cat and a human contact case. *J. Vet. Med B.*, 1986, **33**, 237-240
43. EGBERINK HF, BERROCAL A, BAX HAD, VAN DEN INGH TSGAM, WALTER JH, HORZINEK MC. *Papillomavirus* associated skin lesions in a cat seropositive for feline immunodeficiency virus. *Vet. Microbiology*, 1992, **31**, 117-125
44. ELOIT M. La péritonite infectieuse féline. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1994, **170**, 701-709
45. ESSBAUER S, MEYER H, KAADEN OR, PFEFFER M. Recent cases in the german *poxvirus* consulting laboratory. *Revue de médecine vétérinaire*, 2002, **153**, 10, 635-542
46. FAVROT C, WILHELM S, GREST P, MELIS ML, HOFMANN-LEHMANN R, KIPAR A. Case report : two cases of FeLV-associated dermatoses. *Vet. Derm.* , 2005, **16**, 407-412
47. FREEDBERG IM, EISEN AZ, WOLFF K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, vol. I. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2003, 2872p.

48. GASKELL RM, POVEY RC. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis re-excretion in FRV-recovered cats. *Vet. Record*, 1977, **100**, 128-33
49. GASKELL R, DAWSON S. *Infectious disease of the dog and cat*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998, 215 p.
50. GASKELL R, DAWSON S. Feline respiratory disease. In : Greene CE ed. *Infectious disease of the dog and cat*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998, 97-106
51. GASKELL R, WILLOUGHBY. *Herpesviruses of carnivores*. *Vet. Microbiology*, 1999, **69**, 73-88
52. GEORGE JW, RIDEOUT BA, GRIFFEY SM, PEDERSEN NC. Effects of preexisting FeLV infection or FeLV and feline immunodeficiency virus coinfection on pathogenicity of the small variant of *Haemobartonella felis* in cats. *AJVR*, 2002, **63** (8), 1172- 1178
53. GERBER G, CROTTAZ M, VON TSCHARNER C, SCHARER V. Feline relapsing polychondritis : two cases and a review of the literature. *Journal of feline medicine and surgery*, 2002, **4**, 189-194
54. GODFREY DR, BLUNDELL CJ, ESSBAUER S, PFEFFER M, SHEARERT DH, REST JR et al. Unusual presentations of cowpox infection in cats. *Journal of small animal practice*, 2004, **45**, 202-205
55. GOOD RA, OGASAWARA M, LIU WT, LORENZ E, DAY NK. Immunosuppressive actions of retroviruses. *Lymphology*, 1990, **23** (2), 56-59
56. GREENE CE. *Infectious disease of the dog and cat*. Philadelphia: Saunders, 1998, 340 p.
57. GREENE CE. Feline leukemia virus infection update on diagnosis and prognosis. *WSAVA 2003 Congress Proceedings*. Bangkok : Tiranasar Press, 2003, 263-264
58. GREST P, HILBE M, POSPISCHILL A. Feline *Orthopoxvirus* infection-case report. *European Journal of veterinary pathology*, 2001, **7** (2), 83-86
59. GROSS TL, IHRKE PJ, WALDER IJ. *Veterinary dermatopathology : a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. Saint Louis: Mosby Year Book, 1992, 544 p.
60. GROUX D, SALVAT C. La pododermatite plasmocytaire chez le chat : à propos de deux cas. *Le point vétérinaire*, 2000, **31** (206), 61-65
61. GROUX D, DEGORCE-RUBIALES F, CAPELLI JL. La poxvirose féline : à propos de deux cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 215-229
62. GUAGUERE E. Un cas de gale notoédrique chez un chat infecté par le virus de l'immunodéficience féline. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1993, **28**, 211-223
63. GUAGUERE E, PRELAUD P. Feline plasmolytic pododermatitis: clinical, haematological and immunological findings in 10 cases. In : *8th Annual Congress ESVD*, Luxembourg : European society of veterinary dermatology, 1991
64. GUAGUERE E, PRELAUD P. *Guide pratique de dermatologie féline*. Paris : laboratoire Merial, Collégial, 2000, 271 p.
65. GUAGUERE E, HUBERT B, DELABRE C. *Vet. Dermatology*, 1992, **3**, 1-12
66. GUAGUERE E, OLIVRY T, DELVERDIER-POUJADE A, DENEROLLES P, PAGES JP, MAGNOL JP. *Demodex cati* infestation in association with feline cutaneous squamous cell carcinoma *in situ*: a report of five cases. *Vet. Derm.*, 1999, **10**, 61-67
67. GUILHOU JJ. Psoriasis et infection rétrovirale. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 90-91
68. GUT JP. Réponse de l'organisme à l'infection virale. Interférons. In : MAMMETTE A. *Virologie médicale*. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002, 112-126
69. HAGEMOSER WA, KLUGE JP, HILL HT. Studies on the pathogenesis of pseudorabies in domestic cats following oral inoculation. *Can. J. Comp. Med.*, 1980, **44**, 192-202
70. HARA M, SHIMIZU T, NEMOTO S, FUKUYAMA M, IKEDA T, KIUCHI A et al. A natural case of Aujeszky's disease in the cat in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 1991, **53** (5), 947-949

71. HARGIS AM, GINN PE. Feline *herpesvirus* 1 associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Vet. Clinics of North America Small Animal Practice*, 1999, **29** (6), 1281-1290
72. HARGIS AM, GINN PE, MANSELL JEKL, GARBER RL. Ulcerative facial and nasal dermatitis and stomatitis in cats associated with feline *herpesvirus* 1. *Vet. Derm.*, 1999, **10**, 267-274
73. HARTMANN K. FIV-infection: an overview. *The Vet. Journal*, 1998, **155**, 123-137
74. HARTMANN K, KRAFT W. Maladies associées à l'infection par les rétrovirus. *Revue de médecine vétérinaire*, 1994, **145**, 191-19
75. HAWKINS BA, OLSON GR. Clinical signs of pseudorabies in the dog and the cat: a review of 40 cases. *Iowa State University Veterinarian*, 1995, **47**(2), 116-119
76. HENRY MJ, STANLEY MW, CRUIKSHANK S, CARSON L. Association of HIV induced immunosuppression with HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, **160**, 352-353
77. HINRICHS U, VAN DE POEL H, VAN DEN INGH TSGAM. Necrotizing pneumonia in a cat caused by an *Orthopoxvirus*. *J. Comp. Path.*, 1999, **121**, 191-196
78. HOFMANN LEHMANN R, BERGER M, SIGRIST B, SCHAWALDER P, LUTZ H. FIV infection leads to increased incidence of feline odontoclastic resorptive lesions. *Vet. Imm. and Immunopath.*, 1998, **65**, 299-308
79. HOOVER HA. Viral respiratory diseases and chlamydiosis. In: Holzworth J ed. *Diseases of the cat. Medicine and Surgery*, Vol. I. Philadelphia : WB Saunders, 1987 : 222-230
80. HUBERT B., *Communications personnelles*
81. HURLEY KF, SYKES JE. Update on feline *calicivirus*: new trends. *Vet. Clin. Small Anim Pract*, 2003, **33**, 759-772
82. JACKSON ML, HAINES DM, MERIC SM. Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and PCR in formalin-fixed, paraffined-embedded tissue of cats with lymphosarcom. *Canadian Journal of Vet. Res.*, 1993, **57**, 269-76
83. JACOBS GJ, MEDLEAU L, CALVERT C, BROWN J. Cryptococcal infection in cats: factors influencing treatment, outcome and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 1997, **11** (1), 1-4
84. JANELA B, PICARD D, DESCAMPS V et al. Répertoire, phénotype et fonctionnalité des lymphocytes T au cours du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. In : *Journées Dermatologiques de Paris*. Paris, 5-9 décembre 2006. Paris : Masson, 2006, 4S37-4S38
85. JOHNSON RP, SABINE M. The isolation of *herpesviruses* from skin ulcers in domestic cats. *Vet. Rec.*, 1971, **89**, 360-363
86. JUNGE RE, MILER RE, BOEVER WJ, SCHERBA G, SUNDBERG J. Persistent cutaneous ulcers associated with feline *herpesvirus* type 1 infection in a cheetah. *JAVMA*, 1991, **198** (6), 1057-1058
87. KAADEN OR, EICHHORN W, ESSBAUER S. Recent developments in the epidemiology of virus diseases. *J. Vet. Med. B*, 2002, **49**, 3-6
88. KIDNEY BA. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for *polyomavirus*, *papillomavirus* DNA and antigen. *AJVR*, 2001, **62** (6), 828-832
89. KIDNEY BA, ELLIS JA, HAINES DM, JACKSON ML. Comparison of endogenous feline leukemia virus RNA content in feline vaccine and nonvaccine site-associated sarcomas. *AJVR*, 2001, **62** (12), 1990-1994
90. KOVACEVIC S, KIPAR A, KREMENDALH J. Immunohistochemical diagnosis of feline leukemia virus infection in formalin-fixed tissue. *European Journal of Vet. Pathology*, 1997, **3**, 13-19
91. KWOWLES C, GASKELL JD, GASKELL RM. Titre. *Vet. Record*, 1989, **124**, 336-338

92. LACOUR JP. Infections cutanéomuqueuses à *herpes simplex*. In : CHOSIDOW O. *Virus et peau*. Paris : ESTEM, 1994, 123-127
93. LECLERCQ SM, CLARK EG, HAINES DM. *Proceedings AAVC-ACVD*, Nashville, 1997, 125-126
94. LEE M, WICK M. Bowen's disease. *Cancer journal for clinicians*, 1990, **40**, 237-242
95. LEVER WF, SCHAUMBURG LEVER G. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia : JB Lippincott Co., 1990, **400** (3), 549-551
96. LOVE DN, ZUBER RM. Feline *calicivirus* associated with pyrexia, profound anorexia and oral and perianal ulceration in a cat. *Aust. Vet. Practit.*, 1987, **17** (3), 136-137
97. LOWY DR. Viral diseases: general considerations. In: FREEDBERG IM, EISEN AZ, WOLFF K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, vol. I. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2003, 2035-2040.
98. LOWY DR. Oncogenes and viral carcinogenesis. In : FREEDBERG IM, EISEN AZ, WOLFF K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, vol. I. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2003, 367-37
99. LOZANO-ALARCON F, LEWIS TP, CLARK EG, BRADLEY GA, SHUPE MR, HARGIS AM. Persistent *papillomavirus* infection in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1996, **32**, 392-396
100. MAMMETTE A. *Virologie médicale*. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002, 798p.
101. MANCIANTI F, GIANELLI C, BENDINELLI M, POLI A. Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. *J. Vet. Med. Mycol.*, 1992, **30**, 257-259
102. MARECHAL V, NICOLAS JC. Le pouvoir oncogène des virus. In : MAMMETTE A. *Virologie médicale*. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002, 214-235
103. MARTIN WB, SCOTT FM. *Poxvirus* infection of cats. *Veterinary record*, 1984, **184**, 35
104. MAURIN J. *Virologie médicale*. Paris : Flammarion Médecine-science, 1985, 864p.
105. MEDLEAU L. Recently described feline dermatoses. *Vet. Clinics of North America : small animal practice*, 1990, **20** (6), 1615-1632
106. MIALOT M. Histologie de la peau normale. *Encyclopédie vétérinaire*, Dermatologie 0100, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 1993, 8p.
107. MILLER WH, AFFOLTER V, SCOTT DW, SUTER MM. Multicentric squamous cell carcinomas *in situ* resembling Bowen's disease in five cats. *Vet. Derm.*, 1992, **3** (4/5), 177-182
108. MOISE NS. Viral respiratory diseases. *Vet. Clinics North America Small Animal Practice*, 1985, **15**, 919
109. NEUFELD JL, BURTON L, JERFFERY KR. Eosinophilic granuloma in a cat. Recovery of virus particles. *Vet. Pathology*, 1980, **17**, 97-99
110. NOWOTNY N, FISCHER OW, SCHILCHER F, SCHWENDENWEIN I, LOUPAL G, SCHWARZMANN TH, MEYER J. *Poxvirus* infection in the domestic cat: clinical, histopathological, virological and epidemiological studies. *Wien. Tierarztl. Mschr.*, 1994, **81**, 362-369
111. PEDERSEN NC. *Feline infectious diseases*. Goleta, California : American Veterinary Publications, 1988, 86-87 ; 91-92
112. PEDERSEN NC, ELLIOTT JB, GLASGOW A, POLAND A, KEEL K. An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a novel and highly virulent strain of feline *calicivirus*. *Vet. Microbiol.*, 2000, **73**, 281-300
113. PETIT F, BERTAGNOLI S, BOUCRAUT-BRALON C. Interaction entre les *poxvirus* et leurs hôtes. *Revue Méd. Vét.*, 1997, **148**, 1, 3-18
114. PFEFFER M, PFLEGHAAR S, VON BOMHARD D, KAADEN OR, MEYER H. Retrospective investigation of feline *cowpox* in Germany. *The veterinary record*, 2002, **150**, 50-51
115. POTHIER P, SIXT N. La multiplication virale. In : MAMMETTE A. *Virologie médicale*. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002, 23-50



116. POVEY RC, JARRETT JO. Viral diseases and diseases associated with feline leukaemia virus infection. In: Wilkinson GT ed. *Diseases of the cat and their management*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1984, 398-401
117. PUSOONTHORNTHUM P, SURATAT S, KAEWTASI R et al. The comparative study of Cd4+ - T lymphocyte and Cd8+ - T lymphocyte ratios between normal and feline immunodeficiency virus infected cats. In: *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Bangkok : Tiranasar Press, 2003, p. 715
118. RADFORD AD *et al.* Endemic infection of a cat colony with a feline calicivirus closely related to an isolate used in live attenuated vaccines. *Vaccine*, 2001, **31**, 4358-4362
119. REES CA, GOLDSCHMIDT. Cutaneous horn and squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1998, **34**, 485-486
120. REZANKA LJ, ROJKO JL, NEIL JC. Feline leukemia virus: pathogenesis of neoplastic disease. *Cancer investigation*, 1992, **10**, 371-389
121. ROWLAND P, AFFOLTER V, SUTER S, MILLER W. Multifocal intra-epidermal dysplasia and carcinoma *in situ* in four cats. *Vet. Pathol.*, 1992, **29** (5), p. 440
122. SCARAMPELLA F, ORDEIX L. Studio Dermatologico Veterinario. *Vet. Derm.*, 2004, **15** (1), 20-40
123. SCHERBA G, HAJJAR AM, PERNIKOFF DS. Comparison of a cheetah *herpesvirus* isolate to feline *herpesvirus* type 1. *Archives Virology*, 1998, **100**, 89-97
124. SCHULMAN FY, KRAFFT AE, JANCZEWSKI. Feline cutaneous fibropapillomas: clinicopathologic findings and association with *papillomavirus* infection. *Vet. Pathol.*, 2001, **38**, 291-296
125. SCHULMAN FY, KRAFFT AE, JANCZEWSKI T, MIKAELIAN I, IRWIN J, HASSINGER K. Cutaneous fibropapillome in a mountain lion. *Journal of zoo and wildlife medicine*, 2003, **34** (2), 179-183
126. SCOTT DW. Feline dermatology 1979-1982: introspective retrospections. *Jour. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1984, **20**, 537-564
127. SCOTT DW. *Large animal dermatology*. Philadelphia : WB Saunders compny, 1988, 487 p.)
128. SCOTT DW. Dermatoses à cellules géantes associées aux rétroviroses chez le chat. *Revue de médecine vétérinaire du Québec*, 2002, **32** (1), 19-22
129. SCOTT DW, MILLER WH. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-96). *Vet. Derm.*, 1999, **10**, 297-309
130. SCOTT DW, MILLER WH, GRIFFIN CE. Immune-mediated disorders. In: *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders company, 2001, 667-698
131. SCOTT DW, MILLER WH, GRIFFIN CE. *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders company, 2001, 1528 p.
132. SEGONDY M. Pathogenèse des infections virales. In : MAMMETTE A. *Virologie médicale*. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002, 213-226
133. SHAW SE, ROBERTSON ID, ROBINSON WF, ALEXANDER R, SUTHERLAND RJ. FIV : disease associations. *Austr. Vet. Practit.*, 1990, **20** (4), 194-198
134. SIERRA P, GUILLOT J, JACOB H, BUSSIERAS S, CHERMETTE R. Fungal flora on cutaneous and mucosal surfaces of cats infected with FIV or FeLV. *AJVR*, 2000, **61** (2), 158-161
135. SIMON M, HORVATH C, PAULEY D, KING N, HUNT R, RINGLER D. Plasma cell pododermatitis in FIV-infected cats. *Vet. Pathol.*, 1993, **30**, p.477
136. SMITH KC, BENNETT M, GARRETT DC. Skin lesions caused by *orthopoxvirus* infection in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, 1999, **40** (10), 495-497
137. SUNDBERG JP, VAN RANST M, MONTALI R, HOMER BL, MILLER WH, ROWLAND PH *et al.* Feline papilloma and *papillomaviruses*. *Vet. Pathol.*, 2000, **37** (1), 1-10

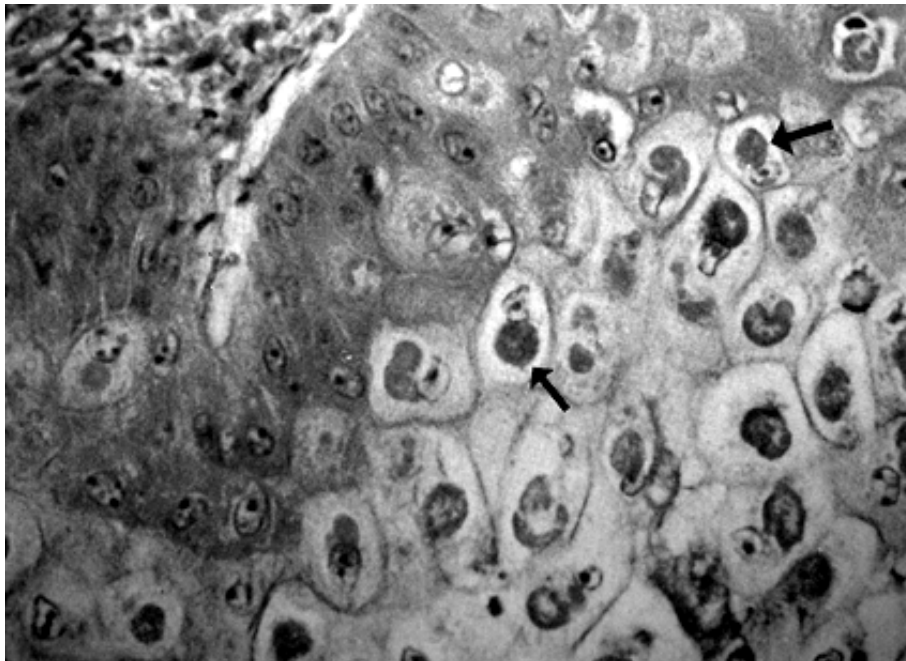
138. TEIFKE JP, KIDNEY BA, LOHR CV, YAGER JA. Detection of *papillomavirus*-DNA in mesenchymal tumour cells and not in the hyperplastic epithelium of feline sarcoids. *Vet. Derm.*, 2003, **14**, 47-56
139. THOMSETT LR. Cowpox in cats. *Journal of small animal practice*, 1989, **30**, 236-241
140. THOMSETT LR, BAXBY D, DENHAM EM. Cowpox in the domestic cat. *Vet. Rec.*, 1978, **103**, 50-55
141. TOBEY JC, HOUSTON DM, BREUR GJ, JACKSON ML, STUBBINGTON DA. Cutaneous T-cell lymphoma in a cat. *JAVMA*, 1994, **204** (4), 606-609
142. TULLBERG MF. Viral infections: their elusive role in regulating susceptibility to auto-immune disease. *Microbes and Infections*, 2003, **5**, 911-921
143. VIRELIZIER JL. Stratégies de survie des virus et défense de l'hôte. [en-ligne], 6 janvier 2003, Paris : institut Pasteur.  
[[http://virologie.free.fr/07-Strategie\\_survie\\_virus/Strategie\\_survie\\_virus.htm](http://virologie.free.fr/07-Strategie_survie_virus/Strategie_survie_virus.htm)] (consulté le 15 décembre 2006)
144. VON BOMHARD D, PFLEGHAAR S, MAHNEL H. Zur Epidemiologie, Klinik, Pathologie und Virologie der Katzen Pocken Infektion. *Kleintierpraxis*, 1992, **37**, 219-230
145. VONDERHAAR MA, MORISSON WB. Lymphosarcoma. In : MORISSON WB. *Cancer in dogs and cats*. Jackson, Wyoming : Teton new media, 2002, 641-670
146. WERNER L, GORMAN N. Immune-mediated disorders of cats. *Vet. Clinics of North America : Small Animal Practice*, 1994, **14** (5), 1039-1064
147. WILCOCK BP, YAGER JA. *Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat. Dermatopathology and skin tumors*. London: Wolfe, Mosby year book, 1994, 320 p.
148. WOJCIECHOWSKI J, GINN P, KUNKLE G. Herpesvirus dermatitis in a cat. In : *Proceedings of the 14th American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology Meeting*. San Antonio, 1998, p85
149. WOLFF K, KIBBI AG, MIHM M. Basic pathologic reactions of the skin. In: FREEDBERG IM, EISEN AZ et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, vol. I. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2003, 30-43

# Planche des photographies

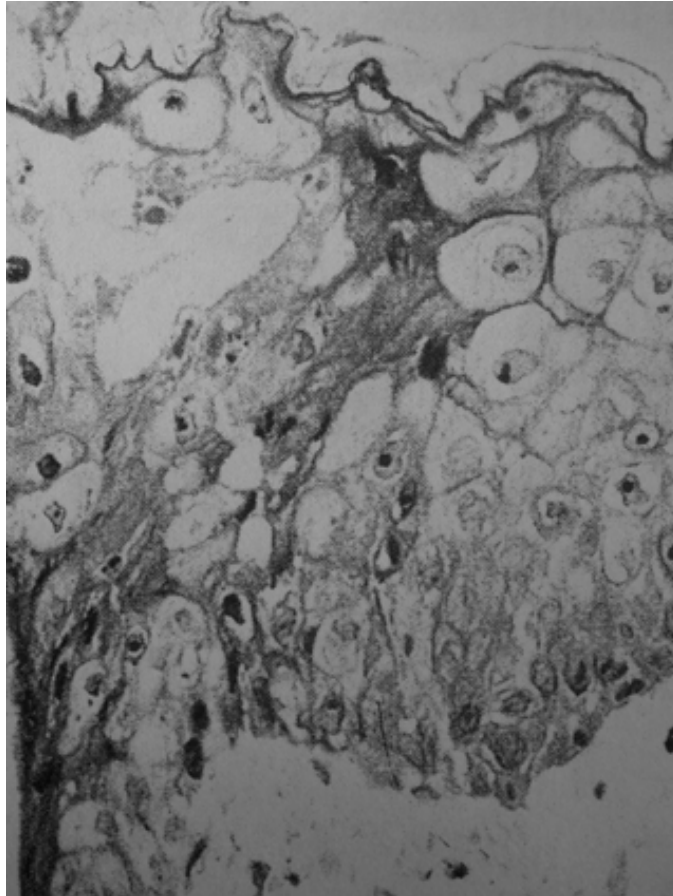
## Poxvirose



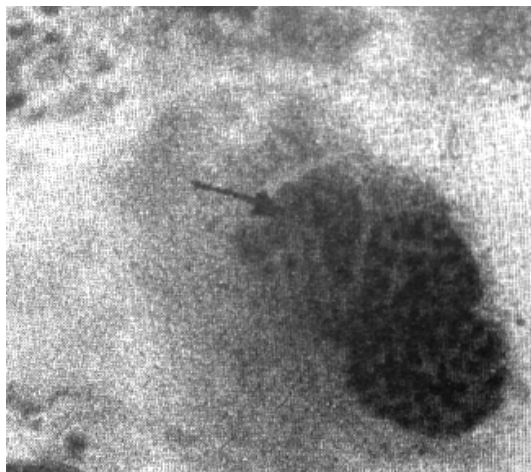
Photographie 1: Lésion de poxvirose sur la lèvre d'une fillette, développée après contact avec un chat infecté (extrait de (42))



Photographie 2 : Inclusions cytoplasmiques et dégénérescence ballonnante (extrait de (127))



**Photographie 3 : Inclusions cytoplasmiques et dégénérescence ballonisante (extrait de (127))**



**Photographie 4 : Vue rapprochée d'une inclusion cytoplasmique dans laquelle on devine des virions de myxomatose (extrait de (104))**



**Photographie 5 : Lésions observées le jour de la consultation: face, région oculaire, lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 6 : Lésions observées le jour de la consultation: région oculaire (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 7 : Lésions observées le jour de la consultation : lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert)**



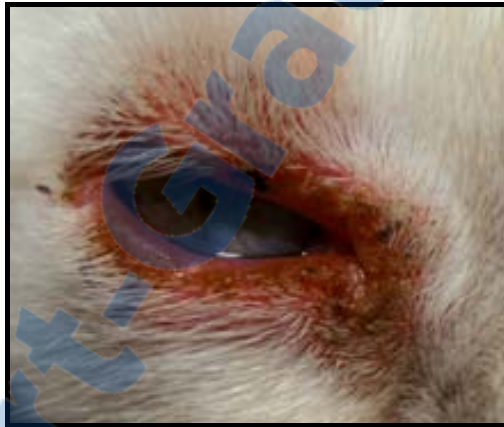
**Photographie 8 : Lésions observées le jour de la consultation : face interne de l'oreille (Photographie Dr Blaise Hubert)**



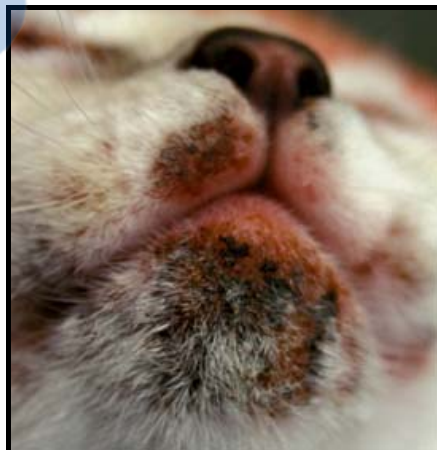
**Photographie 9 : Lésions observées le jour de la consultation : anus (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 10 : Même animal 15 jours après : face (Photographie Dr Blaise Hubert)**



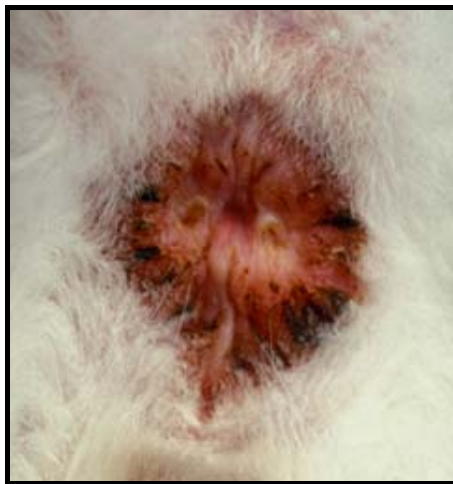
**Photographie 11 : Même animal 15 jours après : région oculaire (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 12 : Même animal 15 jours après : lèvres et menton (Photographie Dr Blaise Hubert)**



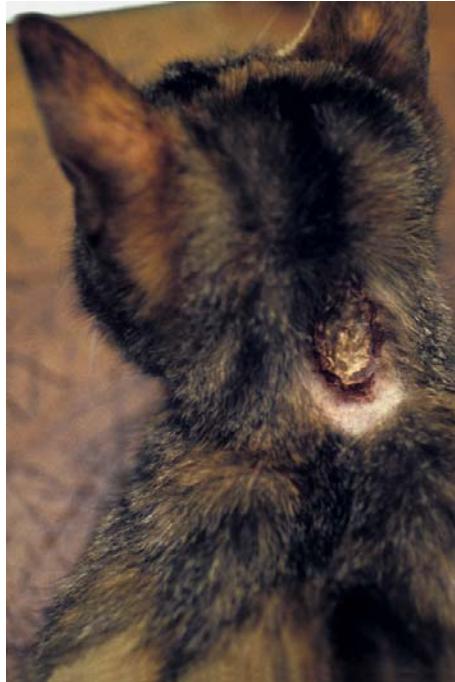
**Photographie 13 : Même animal 15 jours après : face interne de l'oreille (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 14 : Même animal 15 jours après : anus (Photographie Dr Blaise Hubert)**



## Herpesvirose et dermatose ulcérate



**Photographie 15 : Lésion croûteuse interscapulaire idiopathique persistante pouvant être attribuée à un *herpesvirus* (Photographie Dr Blaise Hubert)**



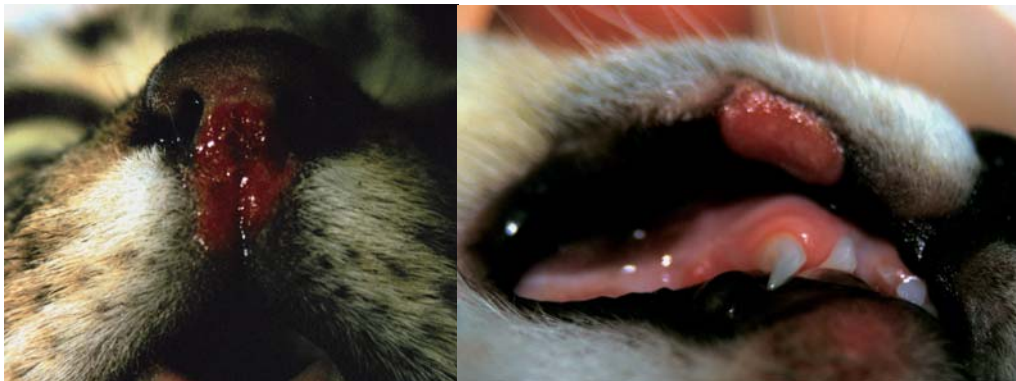
**Photographie 16 : Lésion vésiculeuse et ulcéreuse (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 17 : Lésion nécrotique (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 18 : Herpesvirose féline en phase aiguë (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 19: ulcère nasal et labial (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 20 : Herpesvirose féline : granulome éosinophilique (Photographie Dr Blaise Hubert)**

## **Calicivirus et dermatoses associées**



**Photographie 21 : Calicivirose : ulcères labiaux (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 22 : Calicivirose féline : ulcères linguaux (Photographie Dr Blaise Hubert)**

***Coronavirus* et lésions cutanées de péritonite infectieuse féline**



**Photographie 23 : Animal atteint de PIF : oreille gauche (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 24 : Même animal : extrémité de l'oreille droite (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 25 : Même animal : base de l'oreille droite (Photographie Dr Blaise Hubert)**

***Papillomavirus* et papillomes ou papillomatose cutanée**



**Photographie 26 : Lésions de papillomavirose de type squamocroûteuse sur un chaton de 4 mois  
(Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 27 : Papillomavirose probable (présence de koilocytes à l’histologie) : plaques hyperpigmentées et formations exophytiques au niveau des coussinets) sur un chat âgé de 6 mois (Photographie Dr Blaise Hubert)**

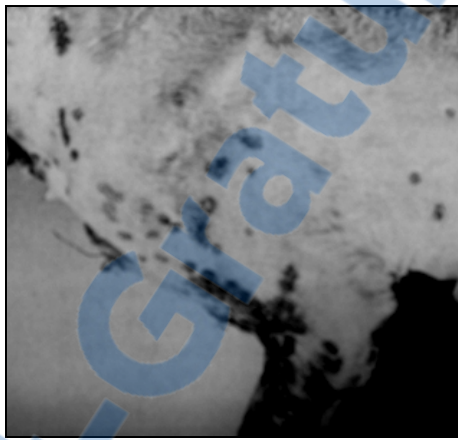


**Photographie 28 : Même animal : coussinet accessoire (Photographie Dr Blaise Hubert)**

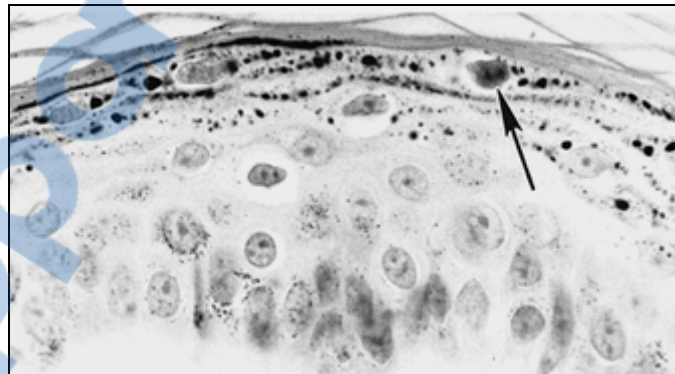




**Photographie 29 : Papillomatose féline: plaques cutanées hyperpigmentées sur un chat de 6 ans sérologiquement positif en FIV (extrait de (43))**



**Photographie 30 : Multiples plaques cutanées chez un chat croisé Persan (extrait de (99))**



**Photographie 31 : Mise en évidence des antigènes viraux (immunopéroxydase) dans les koilocytes (flèche) chez un chat domestique de 15 ans (extrait de (137))**



**Photographie 32 : Vue rapprochée de koilocytes (extrait de (131))**

***Papillomavirus* et épithélioma spinocellulaire multicentrique *in situ* (maladie de Bowen)**



**Photographie 33 : Lésion ulcérate d'épithélioma spinocellulaire (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 34 : Lésion ulcérate et nécrotique d'épithélioma spinocellulaire (Photographie Dr Blaise Hubert)**

## Rétrovirus et dermatoses « opportunistes » en relation avec l'immunodépression T : dermatoses infectieuses



Photographie 35 : Pyodermite sur un chat séropositif au FIV (Photographie Dr Blaise Hubert)



Photographie 36 : Pyodermite profonde sur un chat FIV séropositif (Photographie Dr Blaise Hubert)

## Rétrovirus et dermatoses induites par l'activation des lymphocytes B



Photographie 37 : Pododermatite plasmocytaire sur un animal séropositif pour le FIV (Photographie Dr Blaise Hubert)

## **FIV et folliculite murale**



**Photographie 38 : Vue de la face inférieure du thorax (Photographie Dr Blaise Hubert)**



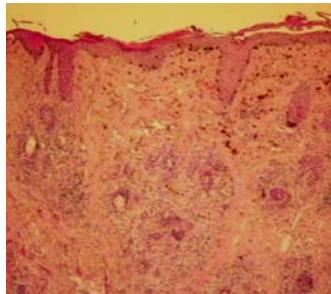
**Photographie 39 : Vue de la zone temporale (Photographie Dr Blaise Hubert)**



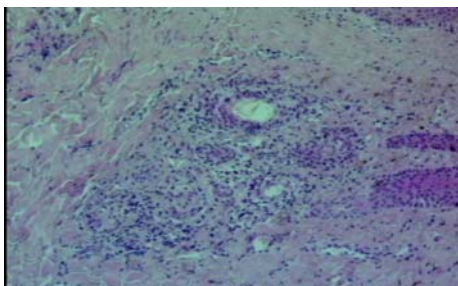
**Photographie 40 : Vue rapprochée (objectif macro) de la photographie 39 (Photographie Dr Blaise Hubert)**



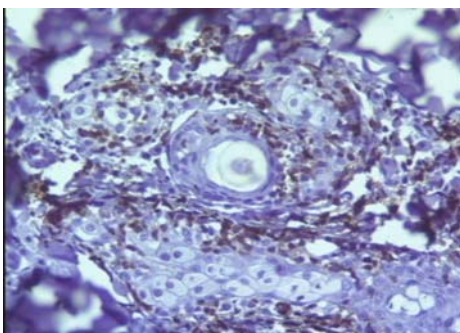
**Photographie 41 : Même animal : aspect des coussinets (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 42 : Vue histologique d'ensemble (Photographie Dr JP Magnol)**



**Photographie 43: Vue histologique rapprochée: zone folliculaire: infiltrat cellulaire (Photographie Dr JP Magnol)**



**Photographie 44 : Vue histologique rapprochée: mise en évidence des lymphocytes CD3+ (en noir) par immunomarquage (Photographie Dr JP Magnol)**



## *Herpesvirus* et érythème polymorphe



Photographie 45 . Érythème polymorphe en phase de début (Photographie Dr Blaise Hubert)

## *Herpesvirus et automutilation*



**Photographie 46 : Lésions d'automutilation de la face sur un chien atteint de maladie D'Aujeszky (Photographie Dr Blaise Hubert)**



**Photographie 47 : Anisocorie chez un chat atteint de maladie d'Aujeszky (Photographie Dr Blaise Hubert)**

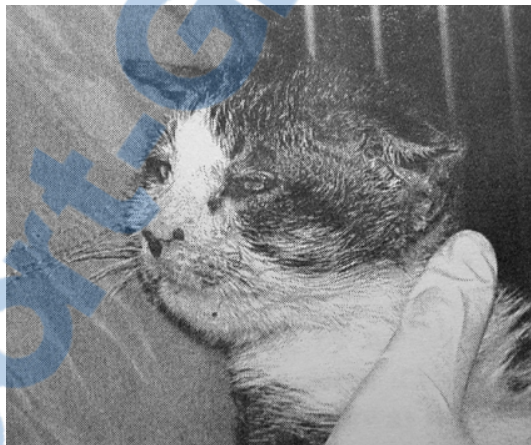


**Photographie 48 : Hypersalivation chez un chat atteint de maladie d'Aujeszky (Photographie Dr Blaise Hubert)**

## *Calicivirus* et syndrome fièvre hémorragique



Photographie 49 : Oedème facial (extrait de (81))

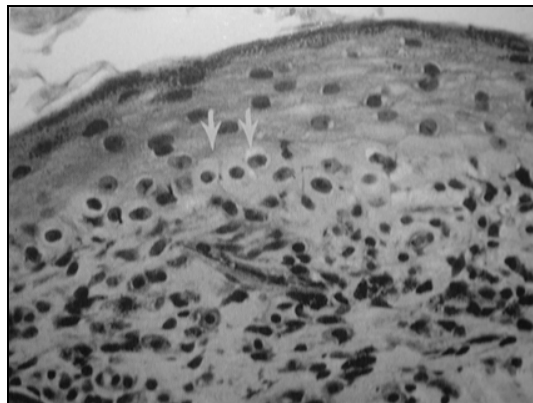


Photographie 50 : Oedème facial (extrait de (81))

## **Dermatose généralisée chez des chats FIV séropositifs**



**Photographie 51 : Dermatose généralisée chez un chat FIV séropositifs : aspects macroscopiques (extrait de (131))**



**Photographie 52 : Aspect histologique. Les flèches indiquent les cellules basales claires (extrait de (131))**

TITRE DE LA THESE

## **ETIOPATHOGENIE DES DERMATOSES VIRO-INDUITES DANS L'ESPECE FELINE**

NOM et Prénom: QUIERZY Pauline

RESUME:

La majorité des virus pathogènes du chat peuvent avoir une expression cutanée. Souvent, le mécanisme conduisant de l'infection virale à l'atteinte cutanée n'est pas bien connu. Il met en jeu différents acteurs : l'agent infectieux et ses effets pathogènes face à l'hôte et ses réactions de défense. Après avoir souligné les particularités de l'infection cutanée d'origine virale chez le chat, l'auteur propose une classification des mécanismes pathogéniques des lésions cutanées viro-induites dans l'espèce féline. Les lésions dermatologiques sont le résultat de plusieurs mécanismes, associés ou non entre eux. Il peut s'agir de lésions dues à l'effet cytotoxique direct du virus, de lésions dues au pouvoir transformant du virus (troubles de la différenciation cellulaire, pouvoir oncogène), de lésions dues à l'effet immunoperturbateur du virus ou enfin de lésions dues aux effets délétères de la réponse immunitaire antivirale. Enfin, certains mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés.

Mots-Clés: ETIOPATHOGENIE, DERMATOSE, VIRUS, REPONSE IMMUNITAIRE, CARNIVORES, CHAT.

JURY:

Président	Pr
Directeur	Dr Geneviève MARIIGNAC
Assesseur	Dr Sophie LEPODER
Invité	Dr Blaise HUBERT

Adresse de l'auteur :

Melle Pauline QUIERZY  
Bâtiment B appartement 118  
6, rue Pierre Curie  
94704 MAISONS ALFORT CEDEX

TITLE

**ETIOPATHOGENESIS OF THE VIRO-INDUCED DERMATOSIS IN  
FELINE SPECIES**

SURNAME: QUIERZY

Given name: Pauline

SUMMARY:

Most of the pathogenic viruses for cats can express cutaneously. Very often, the mechanisms explaining the evolution of viral infection into cutaneous effects are not well known. Many actors are at stake: the infectious agent along with its pathogenic effects when facing the host and its defence reactions. After emphasizing the viral cutaneous infection features for cats, the author will then suggest an innovative classification of the pathogenic mechanisms of viro-induced cutaneous lesions for feline species. Dermatological lesions result from several mechanisms that can be associated or not. Lesions can be due to the viral direct cytotoxic effect, to transforming properties of the virus (cellular differentiation troubles, oncogenic power), to immunodisruptive effects of the virus or to deleterious effects of antiviral immune response. Finally, some mechanisms are not yet explained.

Key words: ETIOPATHOGENESIS, DERMATOSIS, VIRUS, IMMUNE RESPONSE, CARNIVORES, CAT.

JURY:

President	Pr
Director	Dr Geneviève MARIGNAC
Assessor	Dr Sophie LEPODER
Guest	Dr Blaise HUBERT

Author's Adress :

Miss Pauline QUIERZY  
Bâtiment B appartement 118  
6, rue Pierre Curie  
94704 MAISONS ALFORT CEDEX