

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	8
1. Le virus herpès félin de type 1 (FeHV-1)	9
1.1. Caractéristiques	9
1.2. Pathogénie	10
1.2.1. Cycle viral et conséquences cellulaires	10
1.2.2. Réaction de l'organisme après infection par FeHV-1	12
1.3. Epidémiologie	15
2. Clinique des formes oculaires	16
2.1. Formes de la primo-infection	16
2.1.1. Ophthalmie néonatale et symblépharon	16
2.1.2. Conjonctivites et kératites épithéliales aiguës.....	16
2.2. Manifestations de l'infection latente réactivée.....	18
2.2.1. Conjonctivites récurrentes et chroniques	18
2.2.2. Les kératites épithéliales	19
2.2.3. La kératite stromale	19
2.3. Autres lésions oculaires liées au FeHV-1	21
2.3.1. Blépharite	21
2.3.2. Insuffisance lacrymale.....	21
2.3.3. Kératite et kératoconjonctivite éosinophiliques	22
2.3.4. Séquestre cornéen.....	23
2.3.5. Uvéite antérieure	24
2.3.6. Kératopathie calcifiée en bande	25
3. Diagnostic de l'herpès-virose oculaire féline.....	26
3.1. Suspicion diagnostique.....	26
3.2. Diagnostic de laboratoire	27
3.2.1. Cytologie	28
3.2.2. Sérologie.....	28
3.2.3. Mise en culture du virus	29
3.2.4. Recherche des antigènes viraux par immunofluorescence (IF)	29
3.2.5. Technique d'amplification génique (<i>Polymerase Chain Reaction</i> ou PCR)....	29
3.2.6. Comparaison des différents tests.....	32
4. Thérapeutique médicale et chirurgicale - prophylaxie.....	34

4.1.	Molécules utilisées	34
4.1.1.	Antibiothérapie.....	34
4.1.2.	Agents antiviraux	34
4.1.3.	L-lysine.....	36
4.1.4.	Les interférons.....	37
4.1.4.2.	Interféron ω recombinant félin.....	38
4.1.5.	Corticoïdes et ciclosporine A	38
4.1.6.	Lactoférine	39
4.2.	Protocoles thérapeutiques.....	39
4.2.1.	Protocoles médicamenteux.....	39
4.2.2.	Techniques chirurgicales.....	41
4.3.	Prophylaxie.....	45
4.3.1.	Immunité	45
4.3.2.	Vaccination.....	46
4.3.3.	Contrôle de la maladie.....	49
4.3.3.1.	Animaux de compagnie.....	49
4.3.3.2.	Pensions pour chats	49
4.3.3.3.	Refuges.....	49
4.3.3.4.	Elevages	50
	CONCLUSION.....	51
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

TABLE DES ILLUSTRATIONS

PHOTOS

Photo 1 : Coryza, perforation de la cornée. A. REGNIER, ENVT	16
Photo 2 : Ulcères dendritiques. A. REGNIER, ENVT.....	17
Photo 3 : Ulcères dendritiques et début d'ulcère en carte de géographie. A. REGNIER, ENVT	18
Photo 4 : Conjonctivite due au virus FeHV-1. A. REGNIER, ENVT	19
Photo 5 : Néovascularisation. A. REGNIER, ENVT.....	19
Photo 6 : Kératite stromale. A. REGNIER, ENVT	20
Photo 7 : kératite éosinophilique. A. REGNIER, ENVT	23
Photo 8 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT.....	24
Photo 9 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT.....	24
Photo 10 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT.....	24

TABLEAUX

Tableau 1 : Formes cliniques de l'infection par le virus FeHV-1 (lésions et signes cliniques). [106]	25
Tableau 2 : Antiviraux recommandés dans le traitement des affections oculaires occasionnées par le virus FeHV-1. [14 ; 106]. (n.d= non déterminé, eod= chaque jour suivant, sid= 1 fois par jour, bid= deux fois par jour, PO= <i>per os</i>)	44

FIGURES

Figure 1 : Pathogénie de l'infection par le FeHV-1. Suite à la primo-infection, l'infection devient latente chez 80% des chats infectés. La réactivation de l'infection s'opère chez 50% d'entre eux et est associée à une excrétion du virus qui peut être silencieuse ou s'accompagner de symptômes principalement oculaires.	14
Figure 2 : Mise en évidence de l'herpès virus félin par PCR	32
Figure 3 : Traitement du symblépharon : technique de repositionnement conjonctival d'Arlt. [65]	42

INTRODUCTION

Le virus herpès félin est un agent viral ubiquitaire à l'origine d'affections respiratoires, oculaires et cutanées. L'intensité des symptômes dépend de l'immunité et de l'âge du chat. L'infection par le virus herpès est importante en pathologie féline car elle est fréquente et parfois difficile à maîtriser du fait de deux particularités du virus : la latence et la faible immunogénicité. Dans un tel contexte épidémiologique et pathogénique, le vétérinaire praticien doit connaître les mécanismes et les aspects cliniques de la maladie.

Le présent travail bibliographique s'intéresse aux manifestations oculaires de la maladie. Son objectif est de fournir un document pratique permettant de mieux aborder ce chapitre de l'ophtalmologie féline. En premier seront présentés les caractéristiques du virus herpès félin de type 1 (FeHV-1) et des mécanismes pathogéniques attachés à l'infection. Le descriptif des aspects oculaires de la maladie précédera ensuite l'étude des méthodes diagnostiques, et des moyens thérapeutiques et prophylactiques.

1. LE VIRUS HERPES FELIN DE TYPE 1 (FEHV-1)

1.1. Caractéristiques

Isolé en 1958 par Crandell et Maurer au cours d'affections respiratoires chez des chats, cet agent viral a été identifié comme faisant partie du groupe des herpesvirus par Ditchfield et Grinyer quelques années plus tard [57 ; 14].

Herpès vient du mot grec qui signifie ramper, s'insinuer. Le virus herpès félin de type 1 (FeHV-1) est un virus à ADN enveloppé [19 ; 88 ; 17].

La famille des *Herpesviridae* comprend 4 sous-familles :

- les *alphaherpesvirinae*,
- les *betaherpesvirinae*,
- les *gammaherpesvirinae*, et
- une sous-famille sans appellation particulière comprenant des virus affectant les poissons et les mollusques.

Les caractéristiques des *alphaherpesvirinae* sont un *ectodermotropisme*, une multiplication rapide en culture cellulaire avec un effet cytolitique et l'établissement d'infections latentes en particulier dans les ganglions neurosensoriels. L'infection latente peut se réactiver et évoluer vers l'excrétion virale chronique ou intermittente, accompagnée ou non de symptômes [19]. Le FeHV-1 fait partie des *alphaherpesvirinae*, parmi lesquels on trouve des virus pathogènes pour l'Homme (virus herpes simplex et le virus de la varicelle et du zona) ainsi que de nombreux virus pathogènes pour différentes espèces animales (virus herpès canin 1, 3 et 4, virus de la maladie d'Aujeszky, le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine, certains virus aviaires) [19 ; 17].

Le FeHV-1 infecte les chats domestiques ainsi que de nombreuses autres espèces félines [28]. Toutes les formes de l'herpès virus félin semblent relativement similaires. La plupart d'entre elles entraînent des maladies proches bien que certaines montrent une virulence plus ou moins accentuée [28].

Les particules virales du FeHV-1 ont un diamètre de 120 à 180 nm, une enveloppe lipoprotéique de taille et de forme variables entourant une capsidie icosaédrique de 100 nm. Le génome du FeHV-1 est un ADN bicaténaire de 126 à 134 kilobases, qui code pour environ 70 protéines virales [28 ; 19]. L'enzyme virale la mieux étudiée est la thymidine kinase. Les glycoprotéines constituant l'enveloppe virale jouent un rôle majeur dans les interactions du

virus avec son hôte. Ce sont elles qui participent à la spécificité d'hôte, qui sont responsables de la réaction immunitaire de l'organisme infecté, et qui jouent un rôle dans la pathogénie du virus. Certaines de ces protéines, non essentielles à la multiplication du virus, sont codées par des gènes d'origine cellulaire qui, au cours de l'évolution, sont acquis par le virus à partir de son hôte. Certains vaccins sont élaborés à partir de ces glycoprotéines de surface [19].

D'un point de vue antigénique, tous les isolats appartiennent au même sérotype, et sont relativement homogènes lors de restrictions enzymatiques faites sur leur ADN [28].

Le FeHV-1 est relativement fragile dans le milieu extérieur, il est sensible à la plupart des désinfectants et antiseptiques usuels dans la mesure où la charge virale n'est pas trop importante. Il ne peut pas survivre plus de 18 heures dans un milieu extérieur humide, moins dans des conditions de sécheresse et il est instable en aérosol [28 ; 19].

1.2. Pathogénie

1.2.1. Cycle viral et conséquences cellulaires

La transmission du virus FeHV-1 se fait de façon naturelle par voie nasale, orale et conjonctivale [28 ; 26 ; 88]. Le virus est principalement excrété par ces mêmes voies pendant les trois semaines qui suivent l'infection [26]. Certains animaux excrètent également le virus dans les fèces et l'urine [73 ; 88]. Expérimentalement, d'autres modes de transmissions ont pu être mis en évidence. Par exemple, chez des chattes en gestation, l'introduction intra vaginale du virus a entraîné des infections locales ainsi qu'une infection congénitale de chatons. Une inoculation intra veineuse a entraîné une infection transplacentaire et des avortements.

Cependant, contrairement à certains autres α -herpes virus, le FeHV-1 ne semble provoquer ni avortement ni problème de reproduction dans les conditions naturelles [28]. Il n'y a, à ce jour, aucune preuve de contamination in utero [26 ; 88].

Etant donné le nombre important des infections oculaires aiguës et chroniques provoquées par ce virus, des inoculations cornéennes ont aussi été étudiées expérimentalement [28 ; 67]. Des infections oculaires induites expérimentalement par le FeHV-1 ont été étudiées sur 30 chats non porteurs à la base afin de déterminer :

- si la réplication du virus FeHV-1 au niveau de la cornée est ou n'est pas une caractéristique de l'infection primaire
- les changements histologiques et les migrations lors de la réplication virale au cours de l'infection primaire

- les caractéristiques cliniques de l'infection oculaire par le virus FeHV-1 chez des chats sains ainsi que chez des chats dont les réponses immunitaires ont été supprimées par des corticostéroïdes.

Sur 10 d'entre eux, il a pu être démontré, par des techniques histochimiques, que des isolats de FeHV-1 pouvaient se répliquer dans l'épithélium, ainsi qu'à l'intérieur de la cornée et de la conjonctive. Cette étude a montré que le FeHV-1 induisait préférentiellement une nécrose de l'épithélium conjonctival. Même si aucune lésion histologique significative n'a été induite, on a pu voir que le FeHV-1 se répliquait dans l'épithélium cornéen. Un minimum d'antigènes viraux a été détecté dans le stroma de la cornée. L'étude se poursuivra sur deux groupes de 10 chats durant 60 jours. Sur l'un des groupes l'infection sera précédée de l'injection de bétaméthasone subconjonctivale. Les résultats de cette étude ont montré que même si une kératite épithéliale peut apparaître dès l'infection primaire, on ne voit pas de kératite stromale à ce stade [67].

Après contamination, le virus s'attache sur un récepteur cellulaire. Son enveloppe fusionne avec l'enveloppe de la membrane cellulaire et pénètre sous la forme de nucléocapside. Après désagrégation de la capsid, l'ADN viral pénètre dans le noyau où se feront la réplication et l'encapsidation des génomes viraux [19]. La réplication virale se déroule principalement dans la muqueuse du septum nasal, du nasopharynx et des amygdales. D'autres tissus, comme la conjonctive, les nœuds lymphatiques mandibulaires et la trachée dans sa partie haute sont aussi fréquemment des lieux de réplication.

Le virus peut être détecté précocement (dès 24 heures après l'infection) par simple écouvillonnage oropharyngé ou nasal, et persiste généralement de 1 à 3 semaines. Il est cependant possible de le mettre en évidence plus tardivement grâce à la réaction en chaîne par polymérisation (PCR ou *Polymerase Chain Reaction*).

La présence du virus dans le sang semble rare, certainement car, comme pour d'autres herpesvirus respiratoires, la réplication virale se cantonne à des aires dont la température est basse comme dans le tractus respiratoire. Cependant une certaine virémie a pu être mise en évidence notamment lorsque le virus est associé à des leucocytes périphériques et dans le cas d'une infection généralisée qui peut se retrouver chez des animaux débilités ou chez des chatons nouveau-nés [28].

Lors de l'infection virale, la synthèse des protéines cellulaires est rapidement inhibée au profit de la synthèse des protéines virales, le virus détournant la machinerie cellulaire à son profit. La synthèse de différents groupes de protéines virales a lieu dans le cytoplasme de la cellule

infectée ; quant à son enveloppe, le virus l'acquiert lors du passage à travers la membrane nucléaire. Après cela, le virus traverse le cytoplasme par les canalicules du réticulum endoplasmique. La réplication dans une cellule permissive est suivie de la production d'un grand nombre de virions (jusqu'à 1 million). Les conséquences morphologiques d'une infection herpétique sont une marginalisation de la chromatine, l'apparition d'inclusions basophiles intranucléaires entourées d'un halo clair (encapsulation des ADN viraux), puis d'inclusions éosinophiles (produits viraux séquellaires) caractéristiques. On observe un arrondissement, puis une vacuolisation des cellules infectées à la surface desquelles des glycoprotéines virales sont présentées. L'apparition de syncytia à chromatine marginalisée est possible [19].

1.2.2. Réaction de l'organisme après infection par FeHV-1

Après pénétration par voie cutanée ou muqueuse, le FeHV-1 se multiplie dans les cellules épithéliales superficielles. La température des conjonctives, légèrement plus basse que la température corporelle, est idéale pour la multiplication du FeHV-1 [104]. Cette multiplication provoque après deux jours une cytolysse et, après trois jours, une réaction inflammatoire. La primo-infection est asymptomatique ou s'accompagne de lésions des muqueuses [19].

Une réaction non spécifique intervient, mettant en jeu des macrophages, des cellules « *natural killers* » et l'interféron de type 1. Une réaction spécifique fait intervenir des anticorps, le complément et une réponse cellulaire anticorps-dépendante. L'infection par le FeHV-1 s'accompagne d'une neutrophilie après sept jours et d'une lymphopénie, toutes deux transitoires. Ce phénomène s'inverse à quatorze jours et se transforme en lymphocytose. Des anticorps IgM (Immunoglobuline de type M) sont fabriqués au bout de quelques jours et pendant plusieurs semaines, des IgA (Immunoglobuline de type A) et IgG (Immunoglobuline de type G) à partir de trois semaines. Ces anticorps se fixent sur les antigènes exprimés par les cellules infectées et s'opposeraient à la libération du virus et à l'infection de cellule à cellule.

Les chats atteints par le virus de l'immunodéficience féline (FIV) produisent moins d'anticorps neutralisant de type IgM dans les trois semaines qui suivent l'infection par le FeHV-1.

La vaccination ne protège pas le chat de l'infection par le FeHV-1, mais diminue la sévérité ainsi que la durée des symptômes de rhinotrachéite, tout comme celle des signes oculaires [19].

L'infection de l'épithélium respiratoire conduit à des aires de nécrose épithéliale multifocale avec une infiltration neutrophilique et une exsudation fibrineuse [28]. Un à deux jours après l'exposition, la multiplication du virus et la nécrose des cellules épithéliales débutent dans le nasopharynx et la muqueuse conjonctivale [26]. Il a en outre été montré que le virus herpès félin infecte et nécrose préférentiellement l'épithélium de la conjonctive et se réplique dans l'épithélium cornéen [66 ; 90].

L'infection virale peut aussi conduire à une ostéolyse des septums nasaux.

Une préférence du virus pour les régions en croissance du squelette a été mise en évidence après inoculation intraveineuse à de jeunes chatons.

Les lésions occasionnées mettent normalement entre 2 et 3 semaines pour se résorber, même si les lésions osseuses des septums nasaux peuvent être irréversibles. Une atteinte primaire des poumons peut se produire mais reste rare.

Pour se développer, la maladie ne nécessite pas de flore microbienne environnante. En effet, elle a pu être reproduite expérimentalement sur des chats « *germ free* ». Cependant, des surinfections bactériennes secondaires peuvent augmenter les effets du virus et peuvent entraîner des pneumonies bactériennes secondaires, des rhinotrachéites, des sinusites ou des conjonctivites.

Le rôle joué par le virus herpès félin (FeHV-1) dans des sinusites chroniques n'est pas clair : une étude récente sur une série de chats montre que ceux atteints ne sont pas forcément porteur du virus FeHV-1. Proportionnellement, il y a autant de porteurs que de non porteurs du virus [28]. Néanmoins, de façon intéressante, les volutes nasales semblent être le premier site de reprise de la réplication virale lors de réactivation. De plus, la transcription virale est associée à une augmentation de la transcription de gènes codant pour des cytokines, ce qui suggère un rôle dans les inflammations nasales causées par le FeHV-1 [28].

A partir de la lésion primitive, le virus va coloniser le ganglion trigéminal et l'infection va évoluer, tout comme avec les autres herpesvirus, vers la latence. Durant cette phase, les gènes viraux ne sont pas exprimés et aucune particule virale n'est produite. Le génome viral est présent sous forme d'épisome ou plus rarement intégré dans le génome de la cellule infectée. De l'ADN viral a aussi été mis en évidence par PCR dans d'autres sites nerveux (incluant les bulbes olfactifs, les nerfs optiques et cérébraux), ainsi que dans divers tissus oculaires et respiratoires (incluant les cornets nasaux, et dans des proportions moindres, la cavité buccale, les culs de sac conjonctivaux, lacrymaux et salivaires, les nœuds lymphatiques submandibulaires) [28 ; 19].

On estime que plus de 90% des chats sont séropositifs pour le virus FeHV-1, ce qui montre l'extension de la maladie. La grande majorité des chats guérit cliniquement mais au moins 80% de ceux-ci deviennent porteurs latents à vie [51].

Chez ces derniers, la récurrence est aléatoire, elle concerne environ 50% des sujets (c'est-à-dire 40% de l'ensemble des chats ayant été infectés). La récurrence peut apparaître de manière soudaine malgré les anticorps neutralisants. Suivant le degré d'immunodépression associé, elle peut se matérialiser par des signes cliniques uniquement au lieu de primo-infection ou, dans des cas plus sévères, s'étendre plus ou moins au reste de l'organisme. Le virus réactivé pourrait diffuser par voie neuronale à partir du ganglion trigéminal jusqu'aux axones terminaux de la cornée. Les facteurs de récurrence du virus sont soit un état d'immunodéficience (infection par le FeLV et/ou le FIV) soit différents stress comme la lactation, l'introduction d'un nouvel animal, une bagarre, un refroidissement, un déménagement ou l'administration de corticoïdes à dose immunodépressive [28 ; 19 ; 51 ; 88]. Le mécanisme par lequel un facteur de stress induit la réactivation du virus n'est pas clairement établi.

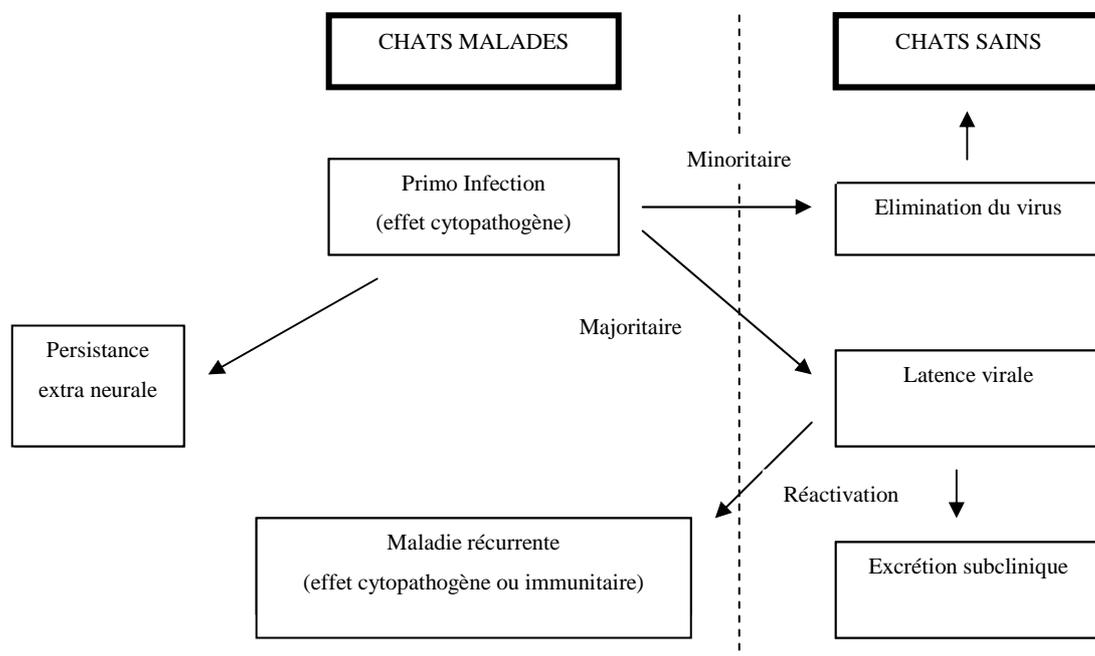


Figure 1 : Pathogénie de l'infection par le FeHV-1. Suite à la primo-infection, l'infection devient latente chez 80% des chats infectés. La réactivation de l'infection s'opère chez 50% d'entre eux et est associée à une excrétion du virus qui peut être silencieuse ou s'accompagner de symptômes principalement oculaires.

1.3.Epidémiologie

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, le FeHV-1 se retrouve principalement dans les sécrétions nasales, oculaires et orales. La transmission se fait largement par contact direct avec un chat infecté.

Les animaux massivement infectés sont la source la plus importante de virus, mais les porteurs latents peuvent aussi transmettre le virus et être à l'origine de nouvelles infections.

Il n'existe aucune preuve d'une transmission naturelle *in utero* et l'on ne connaît pas de réservoir autre que le réservoir félin. Dans certaines situations, particulièrement dans des pensions pour chats, il peut y avoir transmission indirecte du virus via la contamination de l'habitat, de la nourriture, ainsi que des ustensiles de nettoyage et du personnel. Toutefois, dans la mesure où le virus est très instable dans le milieu extérieur, l'environnement n'est pas une source de contamination sur le long terme.

Les chats guéris de leur primo-infection et devenus porteurs latents présentent des épisodes intermittents d'excrétion virale par réactivation de l'infection, qui apparaissent plus particulièrement lors de périodes de stress. Durant de tels épisodes, le virus est présent dans les sécrétions nasales et les écoulements oculaires qui sont alors contaminants. Il semble actuellement indéniable que ces animaux peuvent, même si les proportions restent faibles, transmettre la maladie et être à l'origine de nouvelles infections [28].

La réactivation virale est favorisée par divers facteurs de stress comme nous l'avons vu précédemment. Dans ces conditions, le chat est susceptible de développer la maladie jusqu'à trois semaines après l'intervention du facteur favorisant. Si la réactivation du virus apparaît lors de changement de lieu, sa transmission à de nouveaux chats en est favorisée. De la même manière, la transmission durant la lactation constitue un processus de contamination des chatons. Le développement de la maladie chez ces derniers dépend du taux d'anticorps maternels. Cependant, même s'ils restent présents dans l'organisme du chaton deux à dix semaines après leur transmission, les anticorps maternels ne protègent pas totalement contre la maladie qui peut se manifester sous une forme très atténuée [28 ; 26 ; 3].

Il semblerait que le système immunitaire joue un rôle dans la détermination de la durée d'excrétion virale post-stress. Il a aussi été mis en évidence qu'il existe une période réfractaire, après un épisode de réactivation, durant laquelle les animaux sont moins enclins à l'excrétion virale.

2. CLINIQUE DES FORMES OCULAIRES

2.1. Formes de la primo-infection

2.1.1. Ophtalmie néonatale et symblépharon

L'ophtalmie néonatale, secondaire au FeHV-1, est caractérisée par une inflammation conjonctivale bilatérale avec un écoulement purulent. Les symptômes respiratoires associés vont de la rhinite à la trachéo-broncho-pneumonie. La surinfection bactérienne complique la maladie par une kératite ulcéreuse dont l'aggravation par lyse stromale peut conduire à la perforation de la cornée et à l'endophtalmie bactérienne. Si cette ophtalmie se produit avant l'ouverture des paupières, celles-ci apparaissent gonflées avec du pus qui émerge de l'angle interne. L'ophtalmie néonatale herpétique peut se compliquer d'un symblépharon qui correspond à l'adhérence de la conjonctive à une région voisine (membrane nictitante, autre partie de la conjonctive, surface de la cornée). Il s'agit vraisemblablement d'une conséquence de la nécrose des cellules épithéliales [19]. Le symblépharon n'est pas rare chez les jeunes animaux dont l'anamnèse évoque une herpesvirose. Il n'existe pas de traitement efficace, car l'excision des tissus adhérents peut conduire à de nouvelles adhérences. Une occlusion secondaire des points lacrymaux, qui entraîne un épiphora chronique, peut être associée au symblépharon.



Photo 1 : Coryza, perforation de la cornée. A. REGNIER, ENVT

2.1.2. Conjonctivites et kératites épithéliales aiguës

L'infection primaire par le virus herpès, sa multiplication et d'éventuelles colonisations bactériennes secondaires provoquent une conjonctivite. La réplication du virus peut aussi se limiter à la cornée, puis intervient une infection bactérienne secondaire [88].

Après une période d'incubation de 2 à 6 jours, l'herpès-virose des chatons et des jeunes adultes se traduit, dans un contexte de rhinotrachéite aiguë (coryza aiguë), par une

hyperhémie conjonctivale bilatérale importante avec un larmoiement séreux et un blépharospasme. Selon une étude menée en 2002, seuls 17 à 21% des coryzas sont d'origine herpétique [9]. Le larmoiement devient ensuite muqueux ou muco-purulent. Le chémosis, en général modéré, est moins fréquent que lors de conjonctivites bactériennes (en particulier lors de chlamydiose). L'œdème conjonctival et l'infiltrat inflammatoire peuvent aussi provoquer une procidence de la membrane nictitante. Quatre jours après l'infection, on observe des plages d'érosion par nécrose épithéliale et des inclusions intranucléaires dans les cellules épithéliales [19 ; 88]. Lors de nécrose épithéliale étendue des saignements peuvent survenir. Les propriétaires de ces chats rapportent alors que ceux-ci présentent des « larmes rouges ». La plupart des chats guérissent en 10 à 20 jours, sans séquelles oculaires. Lorsqu'elle est sévère ou lors d'immunosuppression, l'infection peut évoluer vers des conjonctivites chroniques ou des rechutes sous forme de conjonctivite uni- ou bilatérale [73]. L'évolution clinique peut durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et les récurrences sont fréquentes. Une information claire du propriétaire sur les évolutions potentielles est donc importante [88]. Lors de la primo-infection, la kératite provient de l'extension de l'infection conjonctivale. Bien que le tropisme du FeHV-1 soit plus limité pour la cornée que pour la conjonctive, son effet cytopathogène sur l'épithélium cornéen peut se manifester sous forme de kératites épithéliales. Initialement, on observe des pertes épithéliales ponctiformes qui, en devenant coalescentes, forment des ulcères dendritiques. Ces derniers sont considérés comme pathognomoniques de l'herpès virose, chez le chat comme chez l'Homme [19 ; 88]. Ces micro-ulcères épithéliaux ont un aspect ramifié, dit en « branche d'arbre ». Sur un plan pathogénique, ces ulcères sont dus au développement du virus dans toutes les couches de l'épithélium cornéen jusqu'à la membrane basale ; les bords de l'ulcère sont gonflés, composés de cellules vacuolisées et remplies de virions en réplication [19]. Ils sont plus visibles colorés avec le rose Bengale qu'avec la fluorescéine. L'aggravation de la nécrose épithéliale peut conduire à une extension des ulcères épithéliaux dont la coalescence forme une ulcération plus ou moins étendue, de forme irrégulière à contours déchiquetés que l'on appelle ulcère en carte de géographie [19 ; 88].



Photo 2 : Ulcères dendritiques. A. REGNIER, ENVT



Photo 3 : Ulcères dendritiques et début d'ulcère en carte de géographie. A. REGNIER, ENVT

La persistance de la kératopathie épithéliale induit une néovascularisation superficielle localisée ou périphérique, qui progresse en même temps qu'une modification de la régularité de la surface cornéenne dont la limite dessine une ligne de front en arc [19].

Lors de surinfection bactérienne, la perte de substance de la cornée peut s'approfondir par l'intervention d'enzymes d'origine bactérienne et de collagénases tissulaires. Cet ulcère stromal peut évoluer jusqu'à la perforation cornéenne.

Les lésions cornéennes guérissent en même temps que les signes respiratoires. La guérison de la cornée pouvant se faire par formation d'un granulome cornéen cicatriciel [19].

2.2. Manifestations de l'infection latente réactivée

Les symptômes de la maladie provoqués par la réactivation de l'infection latente s'observent essentiellement chez le chat adulte généralement vacciné [88]. Contrairement à la primo-infection, les manifestations oculaires ne sont pas accompagnées de symptômes respiratoires, ou lorsque ces derniers existent ils sont discrets. L'atteinte oculaire est unilatérale, ce qui s'expliquerait par une immunodépression modérée lors de la réactivation virale [19 ; 36].

2.2.1. Conjonctivites récurrentes et chroniques

La conjonctivite est modérée, avec un écoulement séreux intermittent, une hyperhémie de la conjonctive et un chémosis discret. Des dépôts brunâtres sur le bord palpébral ainsi que des follicules sur la conjonctive de la membrane nictitante sont parfois visibles mais ne sont pas spécifiques de la maladie. Cette conjonctivite peut être chronique et évoluer sur plusieurs mois. L'infection concomitante par le FeLV ou le FIV est un facteur favorisant de la conjonctivite chronique [19 ; 36].



Photo 4 : Conjunctivite due au virus FeHV-1. A. REGNIER, ENVT

L'atteinte cornéenne comprend une forme superficielle, la kératite épithéliale et une forme profonde, la kératite stromale [19].

2.2.2. Les kératites épithéliales

Tout comme la primo-infection, l'infection latente réactivée peut être à l'origine de kératites épithéliales dendritique ou en carte de géographie [19 ; 88]. La persistance de l'ulcère en carte de géographie peut conduire à la formation d'un ulcère épithélial chronique, à une néovascularisation superficielle de la cornée (photo 5) et peut favoriser la formation d'une nécrose cornéenne (séquestre cornéen).



Photo 5 : Néovascularisation. A. REGNIER, ENVT

2.2.3. La kératite stromale

La kératite stromale herpétique est une entité à médiation immune qui peut conduire à des modifications irréversibles de la transparence de la cornée. Elle est caractérisée par un œdème

stromal, un infiltrat inflammatoire central ou paracentral du stroma et une néovascularisation. Elle peut être isolée, associée à un ulcère épithélial chronique ou à un séquestre cornéen. Le terme de kératite interstitielle peut être utilisé pour cette forme de kératite herpétique du chat. En revanche celui de kératite métaherpétique parfois utilisé dans la littérature vétérinaire n'est pas adapté, car en médecine humaine la kératite métaherpétique est définie comme une kératite secondaire à l'effet toxique des traitements locaux utilisés dans la kératite herpétique [69]. L'hypothèse actuelle concernant l'étiopathogénie de cette entité est une réaction de type immunitaire. En médecine humaine, on considère que le virus herpes simplex peut provoquer une atteinte stromale par auto-immunité. Cette perte de tolérance du soi dont la conséquence est une destruction des tissus de l'individu peut être déterminée par deux mécanismes :

- La réponse inflammatoire est tellement forte qu'elle conduit au relargage d'auto-antigènes séquestrés et à la stimulation de lymphocytes T autoréactifs.
- Un déterminant viral mime un antigène séquestré de l'hôte et conduit à la stimulation de clones de lymphocytes T qui attaquent le tissu portant ces antigènes.

On a montré récemment, chez le virus herpes simplex, l'existence d'une protéine UL6 de l'enveloppe virale présentant une séquence d'acides aminés similaires à la séquence présente sur des cellules stromales cornéennes de souris. La kératite stromale provoquée par le virus n'apparaît plus lorsqu'une mutation localisée du gène viral codant UL6 intervient. Nasisse suggère que, chez le chat, la suppression de la réponse immune locale permet au virus d'accéder au stroma cornéen [69 ; 105 ; 63].



Photo 6 : Kératite stromale. A. REGNIER, ENVT

Lors de kératite stromale profonde, les lésions peuvent aller jusqu'à la perforation cornéenne liée à des phénomènes immunitaires à médiation cellulaire (Lymphocytes T cytotoxiques). La cicatrisation s'accompagne toujours d'opacité cornéenne par désorganisation du collagène stromal avec des lésions de kératite « disciforme » [12].

2.3. Autres lésions oculaires liées au FeHV-1

A coté des manifestations classiques directement attribuées au FeHV-1 ou à sa présence, certaines affections oculaires peuvent être associées à la présence du virus bien qu'elles puissent se produire en dehors de toute infection virale. Ces affections sont la blépharite, l'insuffisance lacrymale, le séquestre cornéen, la kératite ou la kérato-conjonctivite éosinophilique, et l'uvéite [19 ; 88].

2.3.1. Blépharite

Les lésions typiques ulcérées du bord palpébral près du canthus interne secondaire au virus herpes simplex de l'Homme ne sont pas décrites chez le chat. Néanmoins, des lésions érosives et croûteuses palpébrales sont décrites, en relation avec le FeHV-1. L'examen histologique montre des lésions ulcéralives, nécrotiques et croûteuses, une infiltration dermique à prédominance éosinophilique et la présence d'inclusions intranucléaires dans les kératinocytes et les cellules de la gaine externe des follicules pileux. Une autre atteinte palpébrale possible chez les chats atteints de conjonctivite chronique herpétique est l'entropion spasmodique observé au niveau de la paupière inférieure [36].

2.3.2. Insuffisance lacrymale

Une diminution de la sécrétion lacrymale se traduisant par un test de Schirmer inférieur à 10 mm/min s'observe régulièrement lors d'herpès virale oculaire. L'hypolacrymie est généralement temporaire et régresse avec la guérison de la maladie. Toutefois, elle peut être irréversible chez certains sujets et se traduit alors par une kératoconjonctivite sèche [19 ; 36]. La relation entre le virus et le déficit lacrymal n'est cependant pas claire et repose encore sur des hypothèses. L'origine pourrait être liée à l'inflammation de la conjonctive qui perturberait la sécrétion lacrymale en provoquant une occlusion des canaux excréteurs des glandes lacrymales orbitaires et nictitantes, ou à une inflammation de ces dernières (dacryadénites) par un effet direct du virus [36]. Une kératite neurotrophique secondaire à l'atteinte des terminaisons de nerfs sensitifs, comme cela est décrit chez l'Homme avec l'herpes simplex ou le virus du zona, n'a pas été rapportée chez le chat. Les symptômes de la kératoconjonctivite sèche (KCS) du chat sont une hyperhémie conjonctivale, un aspect sec de la cornée, un épaissement par hyperplasie de l'épithélium cornéen et, éventuellement, des ulcérations de la cornée. Le diagnostic s'appuie sur les signes cliniques ainsi que sur un test de Schirmer anormalement bas (valeurs usuelles chez le chat : 8 à 15 mm/min) [36 ; 88 ; 2].

2.3.3. Kératite et kératoconjonctivite éosinophiliques

L'étiologie de la kératite / kératoconjonctivite proliférative ou éosinophilique conserve une grande part de mystère, et la terminologie employée pour décrire la maladie est loin d'être adéquate. On observe à la fois une atteinte du tissu cornéen et du tissu conjonctival à des degrés variables. Eu égard au fait qu'on peut mettre en évidence une éosinophilie des tissus et du sang périphérique, le terme « éosinophilique » est employé couramment. Cela ne veut pas dire que les éosinophiles jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie. En fait, leur présence peut, simplement, indiquer un rôle modulateur du phénomène inflammatoire en cours. Initialement, la maladie a été décrite simplement comme une kératite. Mais plus tard, en 1983, Bedford et Cotchin rapportèrent des atteintes cornéennes et conjonctivales associées, dans une série de cinq patients, qu'ils décrivent comme une kératoconjonctivite. Plus récemment, on a suggéré que dans d'autres cas, la conjonctivite avec peu (ou pas) d'inflammation cornéenne associée pourrait être la première traduction clinique de la maladie. Il est vraisemblable que les trois manifestations font partie de la même maladie et qu'ainsi, le terme de « kératoconjonctivite proliférative » est, peut être, le terme qu'il convient le mieux d'employer jusqu'à ce que l'on établisse l'étiologie.

- La kératoconjonctivite

L'atteinte est caractérisée par l'apparition de plaques bien individualisées, de tissus inflammatoires abondamment vascularisés à la fois à la surface de la conjonctive et à la surface de la cornée. Les plaques sont partiellement couvertes par un « dépôt » blanc crémeux qui est adhérent et qui fait partie de la lésion sous-jacente. N'importe quelle partie de la cornée peut être touchée, et n'importe quelle partie de la surface conjonctivale, en contact ou adjacente à la lésion, peut également être affectée. La conjonctive environnante peut apparaître congestionnée. L'atteinte est unilatérale ou bilatérale. Les lésions ne sont pas toujours accompagnées d'un inconfort évident (blépharospasme). L'écoulement peut être léger. La vision n'est altérée que si les lésions cornéennes sont étendues et bilatérales.

- La kératite

La kératite est une atteinte primaire de la cornée, et, bien que les lésions puissent être accompagnées par une congestion conjonctivale de degré variable, les plaques de tissu inflammatoire abondamment vascularisées ne sont pas observées sur la surface de la conjonctive. Les lésions cornéennes sont vascularisées. Elles ont une couleur blanchâtre à rosée et des masses oedémateuse apparaissent, en premier lieu, au limbe temporal ou nasal. Avec le temps, la cornée entière peut être intéressée. Les cas unilatéraux peuvent devenir

bilatéraux. Habituellement, on note qu'un inconfort, un blépharospasme et un écoulement oculaire s'associent aux signes cliniques [5 ; 19].

Une étude par technique PCR sur 59 sujets atteints a montré la présence du FeHV-1 dans 76% de ces cas [19 ; 52]. Toutefois, ce type de kératite n'a pas été observé dans les infections expérimentales par le FeHV-1 [97]. L'éosinophilie est un mode réactionnel chez le chat, et il a été démontré une réaction d'hypersensibilité retardée sur la peau de chats infectés par le virus FeHV-1. Cette inflammation évolutive pourrait correspondre à une réaction d'hypersensibilité chez des individus génétiquement prédisposés [19 ; 88].

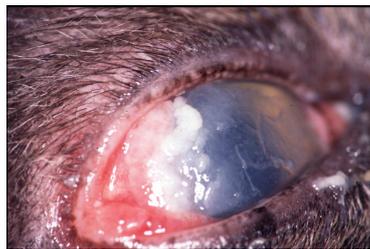


Photo 7 : kératite éosinophilique. A. REGNIER, ENVT

2.3.4. Séquestre cornéen

Le séquestre cornéen est une kératopathie dans laquelle le collagène du stroma cornéen dégénère et produit un pigment de type mélanique brun plus ou moins foncé [19 ; 22]. Expérimentalement, une infection par le FeHV-1 peut provoquer une kératite stromale avec une séquelle de séquestre [19]. Dans une étude sur 156 chats présentant un séquestre cornéen, le FeHV-1 a été retrouvé par technique PCR chez 55.1% des chats [19 ; 61]. Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé de relation avec le FeHV-1 [23]. Le virus ne serait qu'une cause parmi d'autres mécanismes initiateurs (traumatisme par entropion, lagophtalmie, trouble métabolique, modification du film lacrymal) aboutissant au séquestre [23 ; 61]. Histologiquement, le séquestre est composé d'un ulcère épithélial, d'un tissu stromal nécrosé (nécrose par coagulation), et d'une infiltration périphérique plus ou moins dense de lymphocytes, plasmocytes et de macrophages.

Il est difficile de trouver le lien de cause à effet entre l'infection par le virus FeHV-1 et le développement d'un séquestre cornéen. Cela dit, il semble quand même qu'une infection expérimentale par le virus FeHV-1 puisse entraîner le développement d'un séquestre cornéen, et que cela soit augmenté par l'utilisation de corticoïdes [35].



Photo 8 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT



Photo 9 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT



Photo 10 : Kératite avec séquestre cornéen. A. REGNIER, ENVT

2.3.5. Uvéite antérieure

A la différence du virus herpès simplex de l'Homme, le FeHV-1 a rarement été isolé de l'uvéé du chat. Une étude suggère que l'uvéite antérieure serait possible lors d'infection par le FeHV-1 [19]. Dans une autre étude, il a été montré la présence d'ADN de virus herpès félin dans l'humeur aqueuse de 14% des chats (12/86) qui présentaient des signes cliniques d'uvéite antérieure et testés négatifs pour les autres causes connues d'uvéites félines (toxoplasmose, FIV, FeLV et PIF). La présence intraoculaire de virus herpès pourrait être la cause ou la conséquence de l'uvéite. Les résultats suggèrent toutefois que ce virus pourrait induire une uvéite chez certains chats [88]. Dans une étude sur 17 chats dont l'infection par le FeHV-1 a été confirmée, un seul présentait une uvéite avec ulcère dendritique et sans kératite stromale. Sur un plan clinique, des symptômes d'uvéite antérieure seraient couramment associés aux kératites herpétiques stromales [19].

Des études approfondies seront nécessaires pour déterminer la prévalence du virus herpès lors d'uvéïtes dites « idiopathiques » chez le chat [88].

2.3.6. Kératopathie calcifiée en bande

La kératopathie calcifiée en bande, décrite chez l'Homme, le cheval, le chien, le rat et le miniporc, a aussi été rapportée chez le chat [20]. Elle est rare et serait associée à l'infection par le virus herpès félin.

Une zone centrale horizontale blanchâtre est visible sur la cornée, accompagnée d'une légère vascularisation.

L'examen histologique révèle une kératite superficielle avec une ulcération épithéliale et des dépôts de calcium (épais dans le stroma, granuleux et discontinus dans la membrane basale de l'épithélium) [20].

La lésion apparaît lorsque des phosphates et des carbonates de calcium se déposent dans la cornée, au niveau de la membrane basale et de la partie antérieure du stroma. La précipitation des sels de calcium se produirait après une inflammation oculaire (uvéïte, KCS, ulcération épithéliale ou kératite interstitielle) [88].

Type d'affection	Conséquences	Principales manifestations cliniques
Affection aiguë classique	Rhinite, conjonctivite, kératite épithéliale aiguë par effet cytopathogène. Possibles surinfections secondaires	Eternuements, jetage, hyperémie conjonctivale et écoulements séreux, ulcères dendritiques.
Affection atypique	Maladies de peau Virémie, pneumonie	Lésions ulcéreuses ou croûteuses sur le nez et la face Signes systémiques sévères, toux, mort (mortalité élevée chez les chatons)
Affection chronique	Kératite stromale Sinusite chronique	Œdème et infiltration cornéens, vascularisation Eternuements et jetage chroniques
Affections pouvant être rattachées au FeHV-1	Séquestre cornéen Kératite éosinophilique Uvéïte antérieure	

Tableau 1 : Formes cliniques de l'infection par le virus FeHV-1 (lésions et signes cliniques). [106]

3. DIAGNOSTIC DE L'HERPES-VIROSE OCULAIRE FELINE

3.1.Suspicion diagnostique

L'orientation diagnostique vers une herpès-virose se fait à partir des informations fournies par l'anamnèse, l'âge, les signes cliniques ainsi que la cytologie conjonctivale et cornéenne [19]. Le virus FeHV-1 induit, de manière générale, des signes d'infection de l'appareil respiratoire supérieur et conjonctivaux plus sévères que les autres agents pathogènes pour l'appareil respiratoire du chat [28].

Lorsqu'un chat suspecté d'infection par le virus herpès est vu en consultation, des examens clinique et ophtalmologique minutieux sont requis. Les commémoratifs sont essentiels. En effet, souvent, des symptômes de coryza ont précédés ou accompagnent les lésions oculaires. Le propriétaire peut ainsi rapporter des épisodes antérieurs de coryza. L'aspect récidivant et difficile à traiter penche aussi en faveur d'une telle suspicion [88]. Des lésions d'ulcération épithéliale dans un contexte de conjonctivite aiguë, et/ou d'ulcères dendritiques ou "en carte de géographie" sont caractéristiques de l'infection par le virus herpès, mais doivent être confrontés aux résultats des examens de laboratoire [88].

Une conjonctivite bilatérale, une néovascularisation et des ulcérations cornéennes dans un contexte de rhinotrachéite chez un chaton ou un jeune adulte ou bien une conjonctivite chronique, un ulcère dendritique ou une kératite stromale avec un caractère unilatéral chez un chat adulte, sont évocateurs d'une infection par le FeHV-1 [19].

Lors de l'examen ophtalmologique d'une conjonctivite ou d'une kératite féline, il est important de souligner que le test de Schirmer doit être effectué avant l'instillation de tout collyre, et que la recherche du virus peut être faussée par l'utilisation des colorants fluorescéine (interaction avec les tests d'immunofluorescence) ou rose Bengale (effet toxique sur le virus). Les microdendrites sont préférentiellement colorées par le rose Bengale (Rose bengale®, Dioptrix) et le vert de lissamine qui sont des colorants vitaux ayant les mêmes propriétés tinctoriales [19]. Leur utilisation permet ainsi d'identifier précocement les lésions dendritiques, avant l'ulcération de l'épithélium cornéen [19 ; 88]. Pour les dendrites, la fluorescéine colore toute l'ulcération de manière nette et se glisse sous les berges décollées de l'ulcère, donnant une image plus floue des contours [19 ; 88]. La collerette, constituée de cellules dévitalisées, est colorée par le rose Bengale.

Chez un jeune chat, un blépharospasme associé à un chémosis conjonctival important peut rendre difficile l'observation de lésions cornéennes [19].

Le diagnostic différentiel face à une ophtalmie néonatale comprend les infections bactériennes non spécifiques, la calicivirose et la chlamyphilose. Celui d'une conjonctivite et d'un coryza chez un jeune chat comprend les conjonctivites secondaires aux chlamyphila (anciennement appelés chlamydies), aux mycoplasmes, aux calicivirus, aux réovirus, et à un traumatisme par griffure. Cette inflammation conjonctivale ne doit pas être confondue avec l'inflammation conjonctivale liée à une cellulite orbitaire. Lors d'ulcère(s) cornéen(s) le diagnostic doit envisager la possibilité d'un traumatisme externe ou par malposition palpébrale et d'infection bactérienne, plus rarement mycosique, locale [19].

La suspicion clinique de l'herpès virose doit donc s'inscrire dans un diagnostic différentiel. Les autres causes de troubles oculaires semblables, accompagnés ou non de troubles respiratoires sont : [11]

- La calicivirose : on a alors des symptômes buccaux beaucoup plus marqués, tels une stomatite lymphoplasmocytaire ou des ulcères buccaux. Les symptômes oculaires sont sinon relativement semblables à ceux de l'herpès virose, exception faite des symptômes cornéens non présents dans la calicivirose.
- Les mycoplasmes : l'affection est en général unilatérale. Contrairement à l'infection aiguë du FeHV-1 qui rétrocede généralement spontanément en 10 à 15 jours, les signes de conjonctivite tendent ici à s'aggraver en l'absence de traitement. En outre, on ne décrit pas de lésions cornéennes associées à la maladie.
- La chlamydiose : en général unilatéraux, les symptômes sont ceux d'une conjonctivite. Un diagnostic thérapeutique consiste en l'administration de doxycycline pendant 3 semaines.

Il faut souligner le fait que le diagnostic différentiel peut être compliqué par l'association de plusieurs de ces affections.

3.2.Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de laboratoire des affections oculaires dues au FeHV-1 se fera préférentiellement par les techniques directes de mise en évidence du virus (immunofluorescence sur frottis conjonctival, PCR) ; les techniques sérologiques étant surtout adaptées au dépistage des affections respiratoires aiguës. Le portage asymptomatique du virus

est possible. Il peut être détecté par la technique PCR et, dans une moindre mesure, par isolement viral [15 ; 95].

3.2.1. Cytologie

La cytologie, obtenue par frottis conjonctival ou empreinte cornéenne, n'apporte pas d'indication spécifique. Elle montre des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes, et parfois des cellules mononucléées. La présence de cellules à mucus sur la cytologie cornéenne indique une conjonctivalisation. L'examen cytologique des cellules conjonctivales, utilisé en médecine humaine pour rechercher l'infection par le virus *Herpes simplex*, n'est pas utilisable en médecine vétérinaire car les inclusions intranucléaires provoquées par le FeHV-1 sont rarement identifiables par les colorations classiques type Wright-Giemsa [17 ; 19].

La cytologie peut toutefois donner des éléments d'orientation, bien que peu spécifiques. On observe en effet, lors de l'infection par le virus FeHV-1, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire en début d'évolution qui devient neutrophilique ensuite. Elle peut permettre également d'observer des inclusions intracytoplasmiques dans les cellules épithéliales conjonctivales lors de chlamydie et de mycoplasmoses. Cela peut être utile pour le diagnostic différentiel [11].

3.2.2. Sérologie

Les résultats de la sérologie des anticorps (Ig) spécifiques du FeHV sont particulièrement difficiles à interpréter. Les infections qui nécessitent une confirmation au laboratoire sont en effet le plus souvent chroniques. La recherche classique d'une "séroconversion", correspondant à une augmentation du taux d'Ig entre deux prélèvements dans les formes aiguës d'une maladie infectieuse, n'est donc pas adaptée car, lors d'infection chronique, le titre en anticorps est stable. De plus, les titres sont difficiles à interpréter en raison de la pathogénie particulière des infections herpétiques avec la possibilité de latence et de réactivation de l'infection. Enfin, de nombreux chats étant vaccinés, les anticorps vaccinaux interfèrent avec le diagnostic sérologique ; la sérologie ne différencie pas les animaux dont la réponse immunitaire est due à la vaccination de ceux réellement infectés par le virus [19 ; 51]. Il n'existe aucune étude dans laquelle les titres sérologiques aient été corrélés à la mise en évidence directe du virus par PCR, qui est actuellement considérée comme la technique de référence chez l'Homme comme chez l'animal [19].

En résumé, le titrage sérologique n'a donc pas prouvé son utilité dans le diagnostic de l'infection par le virus FeHV-1 [51].

3.2.3. Mise en culture du virus

Les alpha-herpesvirus se multiplient rapidement en culture cellulaire et produisent des effets cytopathogènes caractéristiques. Les cellules de rein de chat de la lignée CrFK sont les plus utilisées. Le prélèvement sur écouvillon doit être acheminé réfrigéré au laboratoire pour être mis en culture rapidement, ce qui constitue une limite à l'utilisation de cette technique en clinique courante [19].

3.2.4. Recherche des antigènes viraux par immunofluorescence (IF)

L'immunofluorescence indirecte permet de rechercher les antigènes viraux en utilisant un sérum polyclonal. La sensibilité du test n'est pas toujours suffisante pour mettre en évidence une infection chronique. De plus, l'interprétation d'une IF est dépendante de l'opérateur et présente de ce fait un caractère subjectif. Dans une étude réalisée aux USA sur 91 cas de conjonctivites chroniques, seuls 8.8% des animaux suspects d'infection herpétique étaient positifs en IF [19 ; 60].

Une comparaison entre l'IF sur cellules conjonctivales et la mise en culture du virus, à partir d'animaux inoculés expérimentalement, montre que la mise en culture permet l'isolement du virus jusqu'au 9ème jour chez tous les sujets alors que seuls 55% d'entre eux sont positifs en IF. Au bout de 15 jours, il est possible d'isoler le virus chez 85% des chats alors qu'aucun n'est positif en IF [19 ; 68].

3.2.5. Technique d'amplification génique (*Polymerase Chain Reaction* ou PCR)

La technique PCR permet de détecter et d'amplifier de façon très spécifique un fragment d'ADN viral dans les cellules conjonctivales ou les cellules cornéennes. Le principe de la technique consiste à utiliser une enzyme thermostable (ADN polymérase) de façon répétitive pour copier un grand nombre de fois une séquence virale cible recherchée. Cette synthèse des copies d'ADN viral se fera à partir de deux courtes séquences d'ADN (amorces) qui s'hybrident de façon spécifique sur l'ADN viral et limitent la taille du fragment amplifié. Plusieurs cycles de PCR sont réalisés pour obtenir une quantité suffisante d'ADN qui sera ensuite détectée et caractérisée par électrophorèse ou à l'aide d'une sonde fluorescente. Le choix des amorces conditionne la spécificité du test et le nombre de cycles (donc de copies) explique sa sensibilité. Les tests développés jusqu'à présent pour le FeHV-1 ciblent le gène de la thymidine kinase [19 ; 3].

Le diagnostic par PCR des infections herpétiques est aujourd'hui bien documenté et de nombreuses études ont montré son intérêt dans le dépistage de l'herpès virale féline. Ainsi, la

PCR est plus sensible que la mise en culture, en particulier chez les chats vaccinés et chez des animaux non vaccinés lors de réactivation d'une infection virale latente. Une étude faite en collaboration avec le laboratoire Scanelis (Toulouse, France) a montré par PCR la présence du FeHV-1 dans 14 cas de conjonctivites sur 47, 14 cas de kératites non ulcéreuses sur 36, et 21 cas de kératites ulcéreuses sur 51 [94 ; 89 ; 87].

La plupart des études sur le séquestre cornéen et la kératite éosinophilique démontrent l'implication du FeHV-1 dans ces affections. Une seule d'entre elles ne semble pas trouver de différence significative entre chats sains et chats atteints de séquestre cornéen ; cependant, le nombre d'individus intégrés dans l'étude était limité [19 ; 89].

La PCR est aujourd'hui la technique de diagnostic la plus sensible permettant la mise en évidence du virus dans les cellules conjonctivales, dans les séquestres cornéens, ou sur un calque de cornée. Le succès de la mise en évidence du FeHV-1 par PCR tient essentiellement à la qualité du prélèvement qui doit être riche en cellules (prélèvement sur cytobrosse recommandé pour les cellules conjonctivales, produit de raclage cornéen, empreinte cornéenne par membrane de cellulose hydrophile ou lentille souple, biopsie cornéenne, pièce de kératectomie) et effectué avant l'instillation de collyre à la fluorescéine ou de rose Bengale, qui peuvent interférer avec la technique. Le double prélèvement systématique de la conjonctive et de la cornée renforce les chances de détection du virus FeHV-1. L'acheminement vers un laboratoire spécialisé peut se faire par voie postale, le prélèvement étant mis dans un tube sec humidifié avec 0.2 ml de NaCl isotonique [19].

Le seuil de détection des techniques PCR les plus sensibles est d'environ 20 copies de génome viral par prélèvement. Cependant, il arrive que les tests se révèlent négatifs alors que la suspicion clinique est forte (ulcère dendritique par exemple). Un test PCR négatif sur un prélèvement correctement réalisé et riche en cellules signifie que le virus ne se trouve pas ou plus dans les cellules superficielles. Dans ce cas, une bonne réponse aux traitements antiviraux confirmera la suspicion clinique. Si un double prélèvement conjonctival et cornéen a été effectué, la recherche du virus se fera sur le mélange des deux prélèvements. En effet, certains cas de conjonctivites se révèlent négatifs alors que le prélèvement cornéen, même en l'absence de lésion cornéenne visible, est positif. Par contre, la recherche du virus en présence d'une lésion cornéenne, doit être effectuée sur un prélèvement cornéen plutôt que conjonctival [19].

La PCR est de plus en plus utilisée comme technique d'analyse pour rechercher directement dans les prélèvements biologiques le génome d'agents pathogènes, tels que virus, bactéries ou parasites. Comme nous venons de le voir, la recherche des herpes virus dans des prélèvements oculaires par PCR a été décrite par plusieurs auteurs comme étant une méthode plus sensible que la mise en culture et utilisable sur des cellules conjonctivales, des biopsies conjonctivales ou cornéennes ou des séquestres cornéens [8]. Cependant, de par la nature intracellulaire du virus, des tests faits sur des biopsies sont plus à même de revenir positifs que des tests réalisés sur d'autres échantillons contenant moins de cellules de l'hôte. De plus, il faut garder à l'esprit que malgré la haute sensibilité (et spécificité) de la PCR, celle-ci peut donner un résultat positif pour différentes raisons :

- la présence du virus FeHV-1 est une coïncidence (et n'est pas en relation avec l'infection primaire)
- la présence du virus FeHV-1 est une conséquence de l'infection primaire
- la présence du virus FeHV-1 est la cause de l'infection primaire
- la présence du virus FeHV-1 est due à la vaccination (lorsque la vaccination a été effectuée à l'aide d'un vaccin vivant atténué). [50]

Aucun test, à l'heure actuelle, ne nous permet de définir si le virus est là en tant que cause ou que conséquence de l'infection primaire. Peut-être que l'une des meilleures façons de diagnostiquer l'infection par le FeHV-1 est de maintenir une suspicion clinique élevée de son implication dans tous les cas d'atteinte de la surface oculaire chez les chats, et de savoir reconnaître les signes cliniques pouvant y faire penser [50].

Depuis peu, de nouveaux outils d'analyse moléculaire permettant une approche quantitative de la charge virale (PCR en temps réel) ont été développés. L'utilisation de cette approche diagnostique permet de distinguer une charge virale importante d'un simple portage, et de suivre l'évolution clinique des infections aiguës ou subaiguës, mais également d'orienter le choix thérapeutique et d'apprécier l'efficacité d'un traitement antiviral. Mais elle trouve également des applications dans l'étude de l'implication des herpes virus dans les troubles oculaires chroniques. En plus d'être quantitative, il s'agit en effet d'une méthode très sensible (détection de 1 à 5 copies de génome viral par analyse), et donc particulièrement adaptée à la détection de virus latents [8].

La technique de PCR en temps réel fournit une indication quantitative de la charge virale et permet de distinguer une charge virale importante d'un simple portage.

La technique de *Nested* PCR est plus sensible puisqu'elle utilise une deuxième série d'amplification sur une portion encore plus restreinte de l'ADN viral [87].

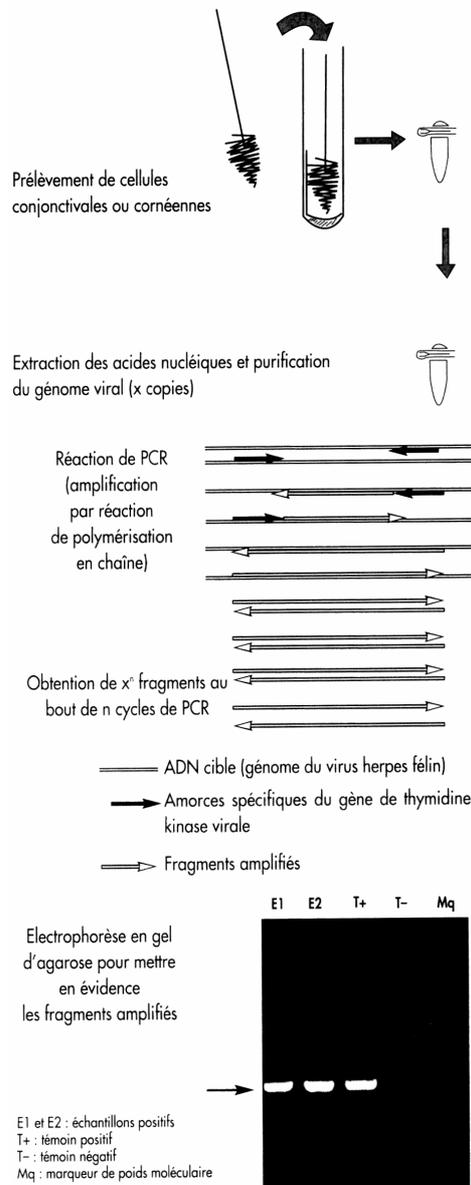


Figure 2 : Mise en évidence de l'herpès virus félin par PCR

G. DE GEYER, C. BOUCAUT-BARALON [19]

3.2.6. Comparaison des différents tests

Des études récentes ont comparé les différents tests diagnostiques du FeHV-1. L'une d'elles a comparé, en particulier, l'isolement du virus, l'immunofluorescence, la séroneutralisation et la sérologie ELISA chez des chats sains, des chats qui présentaient des signes cliniques d'une affection de l'appareil respiratoire supérieur et des chats atteints d'affections oculaires chroniques. Une séroprévalence élevée a été mise en évidence avec le test ELISA dans toutes

les populations de chats. Avec l'immunofluorescence directe et l'isolement du virus, la présence de ce dernier a été mise en évidence chez les chats normaux, ainsi que chez ceux qui présentaient des signes cliniques pouvant renvoyer à une infection herpétique. Cette étude conclut à la nécessité d'effectuer ces tests en parallèle afin de parvenir à l'exclusion de la maladie (l'herpesvirose n'étant exclue que lorsque tous les tests sont négatifs) [56].

Une autre étude a rapporté des résultats positifs en PCR simple dans 76.3 % des prélèvements réalisés sur des kératites éosinophiliques, dans 55.1 % des prélèvements sur des séquestres cornéens, et dans 5.9 % des prélèvements sur des tissus cornéens normaux [61].

Des résultats différents ont été observés avec la PCR nichée (technique plus récente et plus spécifique que la PCR classique) qui a permis d'identifier le virus herpes dans 54 % des cas de conjonctivites, dans 18 % des séquestres cornéens, et dans 46 % des cornées normales [89]. La PCR nichée serait un test plus sensible que l'isolement du virus ou que l'immunofluorescence chez les chats qui présentent une conjonctivite ou une atteinte de l'appareil respiratoire supérieur associée à une conjonctivite [87 ; 88].

4. THERAPEUTIQUE MEDICALE ET CHIRURGICALE - PROPHYLAXIE

4.1. Molécules utilisées

4.1.1. Antibiothérapie

Le premier objectif du traitement est de prévenir les infections bactériennes secondaires. Les bactéries les plus fréquemment isolées sont *Chlamydia* ou *Mycoplasma*. Les tétracyclines (oxytétracycline, PosicyclineND) et le chloramphénicol (OphtalonND) en topique sont utilisés quatre fois par jour pour leur efficacité contre ces deux agents infectieux. L'infection secondaire par des *Pseudomonas* est fréquente. L'instillation d'un collyre antibiotique à base de tobramycine (TobrexND Collyre) ou de gentamycine (SoligentalND Collyre) est alors indiquée. Une couverture antibiotique par voie générale à l'aide de quinolones (marbofloxacin, MarbocylND; ou enrofloxacin, BaytrilND) est également recommandée. [88]

4.1.2. Agents antiviraux

Les substances antivirales utilisables chez le chat agissent sur les virus engagés dans leur cycle de réplication [25 ; 93]. Elles ne détruisent donc pas le virus et sont dites virostatiques. Elles n'ont pas d'activité sur les virus libres ou les virus se trouvant dans un état de latence à l'intérieur d'une cellule. L'ADN polymérase est une enzyme indispensable pour la fabrication d'un nouveau virus. Cette ADN polymérase est constituée par l'assemblage de nucléotides. Les substances utilisables dans le cadre de l'infection par le FeHV-1 chez le chat sont des analogues nucléosidiques de l'ADN polymérase ; après avoir été phosphorylés, ces antiviraux sont incorporés à l'ADN polymérase viral en formation, bloquant ainsi la synthèse des acides nucléiques, et par conséquent la réplication virale [17]. Ces analogues sont proches structurellement des nucléosides, éléments de base de l'ADN. Tous ces antiviraux ont besoin d'être phosphorylés pour être actifs. On distingue deux classes : les analogues de la pyrimidine et ceux de la purine. Parmi les premiers, l'idoxuridine (IduviranND), qui n'est plus actuellement commercialisée, est un analogue halogéné de la thymidine agissant comme antagoniste de la pyrimidine après avoir été phosphorylé par les enzymes cellulaires. L'idoxuridine est actif *in vitro* contre le FeHV-1. Cette molécule est utilisée en topique pour traiter les infections oculaires causées par le virus. Expérimentalement, l'utilisation systémique de l'idoxuridine n'est pas probante et s'avère toxique [38]. Elle s'utilise donc en

solution à 0.12 % toutes les heures le premier jour puis toutes les deux heures pendant six à dix jours. La trifluridine (VirophthaND), thymidine halogénée agissant comme antagoniste de la pyrimidine, s'utilise, en solution à 1% toutes les deux heures (6 à 10 fois par jour) jusqu'à réépithélialisation, puis la fréquence est progressivement abaissée sur les deux à trois semaines suivantes [88]. La trifluridine n'est administrée que par voie locale [38]. Ce traitement peut provoquer de légères irritations transitoires de la conjonctive et de la cornée. Cette molécule présente en outre une certaine cytotoxicité [88]. Une résistance à la trifluridine peut également apparaître. Dans ce cas, cette molécule est remplacée par l'idoxuridine ou la vidarabine.

Parmi les seconds, on trouve la vidarabine (non disponible en France), disponible en pommade à 3%, qui doit être administrée 5 fois par jour, le penciclovir et l'acyclovir (ZoviraxND). L'acyclovir, analogue nucléotidique (dérivé de la guanine) [38], est très efficace pour les herpès humains, mais il n'est généralement pas recommandé chez le chat : pour cette espèce, les concentrations plasmatiques efficaces ne sont en effet jamais atteintes. En application locale, la déficience des cellules cornéennes du chat en enzyme thymidine-kinase nécessaire à l'activation de l'acyclovir expliquerait sa moindre efficacité. Le penciclovir est, quant à lui, un puissant inhibiteur du virus herpès félin de type 1 [39].

Une étude a été menée récemment sur les effets du cidofovir, analogue de la cytidine, sur les affections ophtalmologiques liées à l'infection par le virus FeHV-1. Elle montre qu'une application deux fois par jour d'une solution de cidofovir à 0.5% dans les deux yeux réduit de manière significative le taux d'excrétion virale, ainsi que la sévérité des signes cliniques chez les chats ayant des infections oculaires induites par le virus FeHV-1 [24].

L'efficacité *in vitro* des antiviraux locaux contre le virus herpès a été comparée : la trifluridine (VirophthaND Collyre) est l'antiviral le plus puissant. Par ordre décroissant d'efficacité viennent ensuite l'idoxuridine (IduviranND), la vidarabine et l'acyclovir (ZoviraxND) [64]. Le valacyclovir et le bromovinyldeoxyuridine sont considérés comme inefficaces ou toxiques pour le chat [70 ; 62]. L'acyclovir peut être néphrotoxique chez le chat aux doses recommandées de 50 à 100 mg/kg [102]. D'autres molécules virostatiques n'ont pas fait l'objet d'étude *in vivo*, mais présentent un intérêt du fait de leur efficacité *in vitro* sur FeHV-1. Ce sont le ganciclovir (VirganND), le penciclovir, le famciclovir (OrvirND) par voie locale [55 ; 98]. En ce qui concerne le ganciclovir (VirganND), antiviral de « dernière génération », son efficacité clinique et sa présentation (gel) en font un traitement de choix de l'herpès félin [38 ; 88].

Parmi les antiviraux, on trouve aussi le foscarnet (acide phosphonique). Il s'agit d'un sel trisodé qui interfère directement avec l'ADN polymérase viral. C'est un composé antiviral inhibiteur de l'ADN polymérase et de la transcriptase inverse. Il a été montré que cette molécule pouvait être utilisée dans la prophylaxie des rhinotrachéites félines [6 ; 25].

L'administration systémique de médicaments antiviraux a été étudiée chez le chat. La réponse au traitement est variable suivant les cas. La kératite épithéliale a un meilleur pronostic que la kératite stromale chronique, pour laquelle la réponse aux produits antiviraux est faible [38 ; 88].

4.1.3. L-lysine

La L-lysine est un inhibiteur compétitif de l'arginine (acide aminé indispensable pour la réplication virale) ou un inducteur de l'arginase [38 ; 88]. La supplémentation en L-lysine inhibe la croissance *in vitro* du virus herpès. Le mécanisme antiviral n'est pas connu. Cependant, il semble que la Lysine agisse comme antagoniste de l'arginine [49]. La supplémentation orale en L-lysine entraîne une diminution de la charge virale chez des chats infectés par le virus herpès [88 ; 53].

Une étude a été menée sur 8 jeunes chats adultes en bonne santé. Les chats ont reçu une administration orale de L-lysine monohydrochloride (500 mg deux fois par jour) ou un placebo (lactose 500 mg deux fois par jour) 6 heures avant l'inoculation du virus. Le virus a été inoculé au sac conjonctival gauche J1. Les signes cliniques ont été évalués sur ces chats durant 21 jours. Des prélèvements ont été faits au niveau de l'œil gauche pour analyser la charge virale. Les concentrations plasmatiques en lysine et en arginine ont été mesurées avant l'étude, puis les jours 3, 14 et 22. Les résultats montrent que les chats ayant reçu la lysine présentent des conjonctivites moins sévères que ceux ayant reçu le placebo. La charge virale ne diffère pas selon les groupes. La concentration plasmatique en lysine est significativement plus élevée chez les individus ayant reçu la L-lysine, alors que la concentration plasmatique en arginine ne diffère pas entre les deux groupes. En conclusion, on constate que l'administration orale de 500 mg de lysine à ces chats a bien été tolérée, et qu'il en résulte une manifestation moins importante des conjonctivites causées par le virus FeHV-1, en comparaison aux chats ayant reçu le placebo. L'administration de lysine peut être bénéfique dans les traitements précoces des infections à FeHV-1 en diminuant la sévérité des signes cliniques [91].

La L-lysine par voie orale (250 mg *per os* une fois par jour chez le chaton et 500 mg deux fois par jour chez l'adulte) est intéressante dans le contrôle de l'infection virale initiale et non dans le contrôle de la réactivation virale. Elle est préconisée dans les dermatoses herpétiques chez l'Homme [88 ; 54].

4.1.4. Les interférons

Les interférons sont des polypeptides produits par les leucocytes et les fibroblastes en réponse à une infection, virale en particulier. Ils se lient à des récepteurs cellulaires qui leur sont spécifiques, et activent ainsi des enzymes qui inhibent la synthèse du virus en induisant la résistance intracellulaire à la réplication virale. Ce sont des molécules virostatiques.

Les interférons sont des formes recombinantes de l'interféron endogène. En induisant la libération d'enzymes intracellulaires l'interféron entraîne la libération de l'ARN messenger viral et inhibe la synthèse protéique. Les interférons sont des cytokines très efficaces pour lutter contre les infections virales. Trois principales catégories d'interférons sont décrites : alpha, bêta et gamma basées sur leur spécificités antigéniques. Ce sont des médiateurs d'activités antivirales, antiprolifératives, et immunomodulatrices, sécrétés en réponse aux infections virales et à d'autres inducteurs enzymatiques [1 ; 37 ; 78].

On trouve en pharmacie des préparations peu onéreuses d'interféron alpha humain recombinant.

4.1.4.1. Interféron 2 α recombinant humain

Une faible dose d'interféron 2 α a un effet bénéfique, dose dépendant, sur la sévérité des signes cliniques lors d'infections aiguës par le virus herpès chez des chats d'expérimentation, en particulier si elle est administrée avant la contamination. L'instillation de 200 UI par goutte d'interféron 2 α , préparé en collyre, quatre fois par jour est recommandée [88].

Il a été montré que l'interféron 2 α n'a pas d'effets cytotoxiques sur les cellules de l'épithélium cornéen à des concentrations comprises entre 10² et 10⁶ unités d'interféron 2 α par millilitre [82].

Une étude menée en 1989 par Jerry L. Taylor montre qu'il existe une synergie dans l'utilisation combinée de l'acyclovir et de l'interféron 2 α contre l'herpès virus de type 1. Cette étude a été menée sur des cellules cornéennes humaines, et a démontré que l'activité antivirale sur les cellules contaminées par le virus feHV-1 était meilleure lorsque l'interféron était utilisé avant l'infection, et que l'acyclovir était administré après. Cependant, ils ont aussi pu mettre en évidence une augmentation de cette activité antivirale lorsque l'interféron était

administré après l'infection de façon combinée avec l'acyclovir. L'association de ces deux antiviraux n'augmente pas la cytotoxicité de l'acyclovir [96].

4.1.4.2. Interféron ω recombinant félin

L'interféron ω (VirbagenND Oméga) utilisé en topique est en cours d'étude. Cette cytokine, dotée d'une activité antivirale puissante, agit en diminuant la réplication du virus herpès félin. Son efficacité n'est pas spécifique d'un virus ou d'un groupe de virus donné.

L'activité antivirale serait maximale lors d'application locale sur l'œil d'interféron ω à la dose de 0.5 MUI/ml. L'instillation de collyre à l'interféron ω (VirbagenND Omega dilué au 20^{ème}, pour obtenir une concentration finale de 0.5 MUI/ml), cinq fois par jour pendant dix jours, est préconisée (recommandations du laboratoire) [88 ; 85].

Une étude a été menée sur 18 chats atteints d'une kératite ou d'une kératoconjonctivite (ulcéreuse ou non / chronique ou aiguë) dont le virus FeHV-1 a été mis en évidence par PCR à partir de prélèvements cytologiques de la conjonctive ou de la cornée. Ces animaux n'avaient reçu aucun traitement virostatique depuis au moins 30 jours. Les résultats de cette étude ont montré l'intérêt de l'utilisation de l'interféron ω félin par voie topique dans le traitement des kératites herpétiques. Cette efficacité semble aussi remarquable en phase de primo-infection qu'en phase de réactivation virale. La rapide disparition des ulcères cornéens, et donc de la grande majorité des symptômes fonctionnels, contraste avec la lente réparation des pertes de substance cornéenne classiquement observée lors du traitement par les antiviraux traditionnels. Des études à plus grande échelle, ainsi que la comparaison avec un groupe témoin, sont encore nécessaires afin de valider cet essai clinique. Le mode d'action de l'interféron est également un axe de recherche essentiel [42].

Une autre étude, menée *in vitro* sur cultures cellulaires par Siebeck et son équipe, confirme ces données cliniques, montrant par ailleurs que l'interféron oméga félin est plus efficace que l'interféron alpha 2b recombinant humain [84].

4.1.5. Corticoïdes et ciclosporine A

L'administration des immunosuppresseurs (corticoïdes et ciclosporine A) est à proscrire pour toutes les formes oculaires d'herpès vireux à l'exception de la kératite stromale en l'absence d'ulcère cornéen, car ils entraînent une immunosuppression locale et retardent l'épithélialisation de la cornée. Leur usage peut donc provoquer la réactivation d'une infection latente et favoriser l'apparition de séquelles oculaires.

Lors de kératite stromale, les corticoïdes locaux ou la ciclosporine A peuvent être utiles. Le but est alors de diminuer la réponse immunitaire contre les antigènes du virus herpès et de minimiser ainsi l'infiltration cornéenne ainsi que l'opacification qui peut en découler. Ce traitement doit alors être associé à une surveillance étroite (contrôles hebdomadaires) et l'administration systématique d'un antiviral local serait intéressante en raison du risque de réactivation [88].

Aujourd'hui la ciclosporine A, inhibiteur sélectif de l'activation des lymphocytes T, est très largement utilisée en médecine canine pour le traitement des KCS, sous la forme d'une pommade à 0,2% (OptimmuneND). Son utilisation est beaucoup plus anecdotique chez le chat. On décrit son utilisation en topique (préparations extemporanées à 1 ou 2%) dans le traitement d'infiltrations lymphoplasmocytaires de la membrane nictitante, de kératoconjonctivite éosinophilique ou de KCS. Dans ces deux cas, elle n'est pas utilisée en monothérapie, mais en association et à une antibiothérapie locale. Elle est intéressante dans la mesure où elle diminue l'inflammation locale, sans favoriser l'infection cornéenne [77].

4.1.6. Lactoférine

La lactoférine est une glycoprotéine dont les fonctions immunes et antimicrobiennes sont importantes au niveau de fluides divers comme les larmes, la salive et le lait. La lactoférine inhibe *in vitro* la réplication du FeHV-1, à condition qu'elle soit présente au niveau des cellules avant l'exposition au virus [4 ; 38].

En ce qui concerne de possibles associations avec des antiviraux, des études montrent une synergie entre le cidofovir et la lactoférine. A contrario, un effet antagoniste a été mis en évidence si l'on associe lactoférine et acyclovir ou foscarnet, et aucune interaction n'a été mise en évidence dans l'association de la lactoférine avec du ganciclovir [55 ; 99].

Ces résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

4.2. Protocoles thérapeutiques

4.2.1. Protocoles médicamenteux

La conjonctivite herpétique féline guérit généralement spontanément au bout de quelques jours et le traitement antiviral n'est pas nécessaire. Un traitement de prévention de la surinfection bactérienne suffit: chloramphénicol (OphtalonND) ou polymyxine-néomycine (TévémixineND). Les antiviraux sont réservés habituellement aux atteintes de la cornée mais

pourraient être utiles dans les conjonctivites chroniques herpétiques. Les corticoïdes sont contre-indiqués car ils aggravent le portage viral et les symptômes oculaires [19].

Les kératites herpétiques doivent faire l'objet d'un traitement antiviral.

Une étude *in vitro* montre l'intérêt de l'utilisation combinée de l'acyclovir et de l'interféron [102]. La dose préconisée, par voie locale, est d'une goutte par jour d'une solution préparée avec 50 UI d'interféron α dans 1 ml de larmes artificielles [93].

L'acétate de mégestrol, malgré ses nombreux effets secondaires potentiels, peut être utile dans certaines kératites résistantes aux traitements antiviraux, ou en présence d'une infiltration éosinophilique associée à un ulcère herpétique [17]. L'étude menée par l'équipe de DL Williams montre, quant à elle, que malgré une baisse d'efficacité contre le virus FeHV-1 lorsqu'il est utilisé trop fréquemment, l'acyclovir a des effets très bénéfiques dans les traitements des kératites et des conjonctivites d'origine herpétique [103].

Dans le cadre des kératites stromales et des kérato-uvéïtes, l'utilisation de corticoïdes est justifiée en l'absence d'ulcère et, de toute façon, doit être associée au traitement antiviral. La cyclosporine A présente un intérêt. Même si on ne peut extrapoler les travaux concernant le virus herpes simplex au FeHV-1, il est intéressant de savoir que chez la souris, ce sont les lymphocytes CD4+ qui interviennent en premier lors de kératite stromale. Les souris immunodéficientes ne présentent pas de kératite stromale sauf si on leur fournit des lymphocytes CD4+. Or, la cyclosporine inhibe les CD4+ tout en préservant les CD8+. Néanmoins, l'utilisation de la cyclosporine doit être réservée, sous sa forme topique et associée à un antiviral, au traitement des kératites interstitielles [18 ; 19]. L'acétate de mégestrol, malgré ses nombreux effets secondaires potentiels, peut être utile dans certains cas résistants au traitement antiviral et à l'Optimmune [19].

En ce qui concerne les kératoconjonctivites sèches, le traitement consiste en l'instillation de larmes artificielles. L'application de gel aqueux (HumiscreenND, OcrygelND) permet un temps de contact élevé et limite le nombre d'administrations. La cyclosporine A par voie locale (OptimmuneND) est le traitement de choix des KCS canines, mais son efficacité n'a pas encore été démontrée chez le chat. En outre, Elle est, susceptible de provoquer une immunomodulation locale et d'entraîner une réactivation du virus herpès. Son utilisation locale chez un chat infecté doit donc être réalisée sous surveillance stricte (contrôle hebdomadaire en début de traitement) [88].

Dans le cadre du séquestre cornéen le traitement consiste en une kératectomie superficielle. Si cette dernière est profonde, une greffe conjonctivale, cornéenne ou de Bio SysND (sous-muqueuse intestinale de porc) est effectuée. Dans des stades très précoces, une guérison pourrait être obtenue en administrant un traitement médical local à base de corticoïdes ou de cyclosporine A en pommade (OptimmuneND).

Lors d'herpesvirose associée, l'utilisation topique d'une solution d'interféron 2α (200 UI, quatre fois par jour pendant quatre à six semaines) donnerait des résultats satisfaisants. Les récurrences sont possibles [88].

Le traitement de la kératite éosinophilique nécessite l'administration locale de corticoïdes. Il peut donc en découler la réactivation d'une infection active ou latente par le virus herpès.

Lorsque la lésion est étendue mais bien délimitée, une kératectomie superficielle associée au traitement médical permet une guérison plus rapide [88].

Pour ce qui est de la kératopathie calcifiée en bande, le traitement consiste à retirer la lésion par kératectomie superficielle et à administrer un traitement antiviral local à base de trifluridine (VirophthaND) [88].

4.2.2. Techniques chirurgicales

Dans le cas d'une ophtalmie néonatale survenant avant l'ouverture palpébrale, il est nécessaire de séparer les paupières à partir de l'angle interne avec des ciseaux à cornée ou des ciseaux à ténotomie de Stevens. Avant l'âge de 15 jours, la production de larmes et les clignements réflexes des paupières ne sont pas toujours efficaces. L'utilisation de larmes artificielles en plus du traitement local anti-infectieux est alors utile.

La marge des ulcères en carte de géographie ou les berges des ulcères dendritiques sont riches en cellules vacuolisées contenant des virus. Leur retrait chirurgical fait diminuer la charge virale et améliore la réépithélialisation. Il s'agit d'un acte thérapeutique très important. Il s'effectue par frottement sur la cornée à l'aide d'un écouvillon stérile. Les résidus enlevés peuvent être utilisés pour une recherche par PCR. Dans les cas rebelles, un recouvrement de l'ulcère par lambeau conjonctival doit être préféré au recouvrement par la membrane nictitante, car il permet la prolongation du traitement antiviral.

Les conséquences d'un symblépharon peuvent être une oblitération des culs-de-sac conjonctivaux, une sténose ou une obstruction des points lacrymaux avec épiphora secondaire, un blocage des mouvements de la membrane nictitante ou une opacification de la

cornée. La prévention de cette affection peut être effectuée à l'aide d'une spatule mousse pour débrider les adhérences en formation pendant le traitement anti-infectieux local. Dans les cas sévères atteignant la cornée et les culs-de-sac conjonctivaux, une conjonvectomie avec greffe de conjonctive saine adjacente ou une kératectomie sont nécessaires [19]. La technique de repositionnement conjonctival d'Arlt peut être utilisée ; une kératectomie lamellaire très superficielle est effectuée en premier, puis les adhérences conjonctivales sont libérées au niveau du limbe par une dissection à l'aide de ciseaux de Stevens jusqu'au bord libre palpébral. Le volet triangulaire ainsi formé est fixé dans le cul-de-sac en plaçant une suture transfixiante (fil 6/0) au travers de la partie inférieure de la paupière. La partie conjonctivale bulbaire manquante est remplacée par le glissement et la suture des parties conjonctivales adjacentes [19 ; 34].

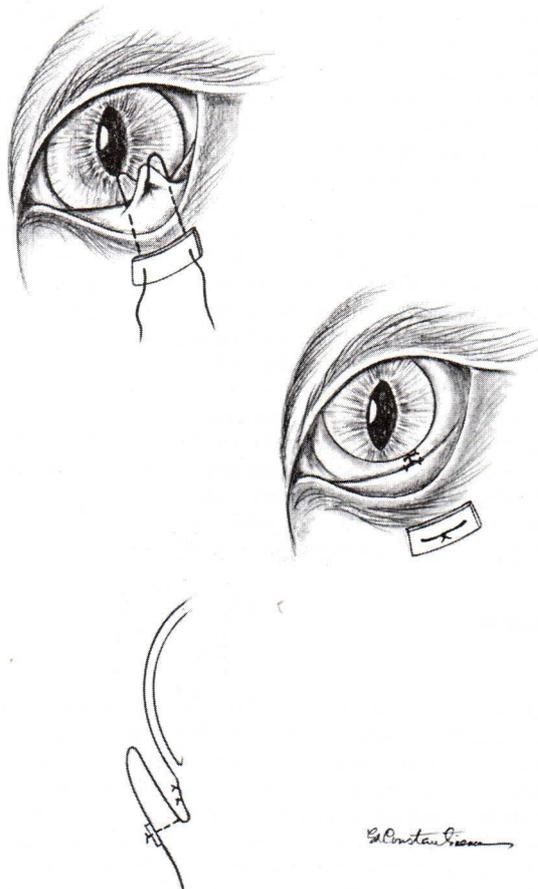


Figure 3 : Traitement du symblépharon : technique de repositionnement conjonctival d'Arlt. [65]

Dans les formes très extensives, une dissection large avec exérèse des tissus est suivie de l'application d'une lentille pansement sur la cornée avec pommade antibiotique et d'une tarsorrhaphie pendant 14 jours. Ces techniques sont souvent décevantes et des moyens complémentaires pouvant améliorer le résultat ont été cités, comme l'utilisation locale de la ciclosporine, de la mitomycine C ou des radiations bêta [19 ; 86].

Molécule	Classe de la molécule	Voie d'administration	Efficacité <i>in vitro</i>	Efficacité <i>in vivo</i>	Contrôle <i>in vivo</i>	Commentaires
Trifluridine	Analogue nucléosidique	Topique Utiliser toutes les heures le 1 ^{er} jour puis toutes les 4 heures ensuite (Maggs, 2001)	Excellente	n.d	Non	Traitement topique de choix dans le traitement des affections oculaires dues au FeHV-1. Certains chats n'acceptent pas les traitements topiques. Toxique par voie systémique. (Maggs, 2001)
Idoxuridine	Analogue nucléosidique	Topique Utiliser initialement toutes les 2 à 4 heures (Maggs, 2001)	Excellente	n.d	Non	Traitement topique pour les problèmes oculaires engendrés par le virus FeHV-1. Difficultés pour se le procurer. Toxique si donné par voie systémique.
Ganciclovir	Analogue nucléosidique	Topique	Excellente	n.d	n.d	Traitement topique pour les problèmes oculaires engendrés par le virus FeHV-1. Bonne efficacité <i>in vitro</i> contre le virus FeHV-1 (Van der Meulen et al, 2006 ; Maggs et al, 2004)
Acyclovir	Analogue nucléosidique	Topique et PO Dose recommandée : 50 à 100 mg/kg (peut être néphrotoxique chez le chat)	Faible (de fortes doses peuvent être nécessaires pour dépasser la résistance virale)	Faible	Oui	Moins bonne efficacité <i>in vitro</i> par rapport aux autres anti-viraux contre le virus herpes (Van der Meulen et al, 2006 ; William et al, 2004), effets modérés <i>in vivo</i> (William et al, 2005). Synergie marquée en association avec l'interféron α (Weiss, 1989).
Interféron ω félin	Interféron	Systémique 1 MU/kg SC sid ou eod PO 50.000-100.000 Unités par jour Topique Diluer 10 MU dans 19 ml de NaCl 0.9% et utiliser comme des gouttes oculaires : 2 gouttes dans chaque œil 5 fois par jour pendant 10 jours (Jongh, 2004)	Oui	n.d	Non	Sans danger et avec AMM chat Utilisé avec la L-lysine dans le cas d'infection chronique
Interféron α humain	Interféron	Topique 100-1000 U/ml 1 goutte 4 à 6 fois par jour PO 30-100 U une fois par jour	Oui Oui	Oui Oui	Oui Oui	Concentration habituellement recommandée : 1000 UI/ml 100 000 UI/ml : effet antiviral sur cultures cellulaires infectées [81] Utilisé avec la L-lysine dans le cas d'infection chronique
L-lysine	Amino-acide	PO 250 mg bid ou 400 mg sid	Oui	Oui	Oui	Sans danger, réduit spontanément l'excrétion virale chez les chats porteurs latents (Maggs et al, 2000 ; Maggs et al, 2001 ; Stiles et al, 2002 ; Maggs et al, 2003)

Tableau 2 : Antiviraux recommandés dans le traitement des affections oculaires occasionnées par le virus FeHV-1. [14 ; 106]. (n.d= non déterminé, eod= chaque jour suivant, sid= 1 fois par jour, bid= deux fois par jour, PO=*per os*)

4.3.Prophylaxie

La prévention et le contrôle de la maladie devraient se faire tant via la vaccination que via un contrôle rigoureux. Dans la mesure où le virus FeHV-1 a une prévalence importante, se transmet facilement et peut être hautement pathogène, une vaccination systématique de tous les animaux est recommandée. Cependant, chaque situation devrait être traitée au cas par cas par le vétérinaire avec les propriétaires et la fréquence des vaccinations adaptée au risque de contamination [28].

4.3.1. Immunité

L'immunité contre le virus FeHV-1 est mesurée par le taux d'anticorps neutralisant présent dans le sérum, bien que pour d'autres alphaherpesvirus, l'immunité à médiation cellulaire semble mieux refléter le statut immun. La réponse immunitaire locale semble aussi avoir une certaine importance [13]. Le meilleur test d'immunité est, évidemment, la réponse face à l'infection virale.

4.3.1.1.Immunité passive acquise via le colostrum

Les chatons sont protégés contre différentes maladies par les anticorps maternels durant les premières semaines de leur vie. Cependant le niveau d'anticorps maternels contre le virus herpès félin est bas.

Les anticorps au FeHV-1 d'origine maternelle sont essentiellement d'origine colostrale et persistent généralement de 2 à 10 semaines, avec un taux moyen tombant en dessous du seuil de détectabilité (<1 :2) après 9 semaines. Cependant il y a d'énormes variations individuelles. Une autre étude montre que 25% des chatons ont un titre en anticorps inférieur à 1 en 4 à 6 semaines. De tels chatons peuvent alors répondre à une vaccination précoce. Néanmoins, chez certains individus, le titre en anticorps maternels peut encore être trop élevé et interférer avec la vaccination à 12 ou 14 semaines [41 ; 28 ; 16 ; 47]. Il faut aussi noter qu'un faible taux d'anticorps maternels peut ne pas suffire à empêcher une infection subclinique et un portage sain [28].

4.3.1.2.Réponse immune contre le virus FeHV-1

Les glycoprotéines enchâssées dans la membrane du virus herpès félin ont un rôle de premier plan dans l'induction de la réponse immunitaire ; suite à l'infection la détection des anticorps neutralisant va de paire avec la reconnaissance des glycoprotéines virales. L'immunisation de lapins avec des glycoprotéines de surface du virus feHV-1 (FHV-gD) entraîne une production importante d'anticorps indiquant le rôle prédominant de ces protéines dans l'induction de l'immunité.

L'immunité mise en place après une infection naturelle n'est pas solide ; en général, la réponse immunitaire protège contre la maladie mais pas contre l'infection virale, et de faibles signes cliniques ont été observés après une réinfection seulement 150 jours après la primo infection. Suite à un premier contact avec le virus FeHV-1, les chats sont largement résistants aux maladies opportunistes mais après six mois ou plus, la protection peut n'être plus que partielle [28 ; 31 ; 100]. Le titre en anticorps neutralisant est généralement faible et, dans certains cas, indétectable après la primo infection, mais, après plusieurs expositions au virus il tend à augmenter vers un niveau plus modéré jusqu'à atteindre un niveau stable.

4.3.2. Vaccination

La vaccination contre le virus herpes félin de type 1 est disponible depuis plusieurs années et permet de contrôler la maladie. Cependant, cette maladie reste un problème de nos jours, particulièrement lorsque les animaux sont en collectivité, lorsque les chatons perdent l'immunité maternelle et avant que la vaccination ne soit effective. L'infection est largement propagée au sein de la population féline et les porteurs sont nombreux, assurant bon nombre d'opportunités d'exposition au virus particulièrement dans les situations qui pourraient précipiter la diffusion, à savoir les déménagements, les mises bas ou encore les périodes de lactation. De ce fait, la prévention et le contrôle font appel à la fois au recours à la vaccination et à une bonne gestion des périodes à risque [28].

Plusieurs types de vaccins contre le virus FeHV-1 sont commercialisés. Ils sont invariablement associés au vaccin contre la rhinotrachéite virale féline. On trouve sur le marché des vaccins à virus vivant atténués ainsi que des vaccins à virus inactivés. Tous ces vaccins sont injectés par voie parentérale. Dans certains pays, des vaccins intranasaux à virus vivants atténués sont disponibles. Chacun de ces vaccins induit une protection contre les signes cliniques chez les chats n'ayant jamais été exposés au virus. Aucun vaccin ne semble protéger contre l'infection ou le développement de l'état de porteur sain bien que l'excrétion ou le portage sain du virus après mise en contact avec ce dernier ne semble réduit chez les chats vaccinés en comparaison de la population témoin de chats non vaccinés [33 ; 46 ; 71 ; 72 ; 92 ; 101]. Bien que l'on sache que les virus du vaccin intranasal puissent devenir latent [101], la situation avec les vaccins parentéraux n'est pas claire [92]. On ne connaît pas le rôle de la vaccination dans le contrôle de la réactivation des virus à l'état latent, mais la comparaison avec d'autres alphaherpesvirus suggère que ça pourrait être le cas [7].

Les vaccins sont généralement sans danger, et bien qu'occasionnellement des signes cliniques transitoires modérés puisse faire suite à leur utilisation, il n'est pas évident dans la plupart des cas que ce soit dû au virus FeHV-1 ou au virus de la rhinotrachéite virale [29 ; 30]. Des signes transitoires modérés ont été rapportés à la suite d'inoculations expérimentales sous-cutanées d'un vaccin contre le FeHV-1 [43], et, plus classiquement, les vaccins atténués ont la capacité d'induire la maladie en cas d'utilisation malencontreuse par voie oro-nasale [43 ; 74 ; 76i]. Des mesures de précaution doivent donc être prises. Le chat vacciné doit éviter de lécher le point d'injection et le vétérinaire qui fait l'injection doit faire attention à ne pas faire un aérosol du vaccin avec la seringue [28].

Le vaccin intranasal induit une meilleure protection mais entraîne souvent des effets secondaires au site d'instillation, tels que des éternuements transitoires ou d'autres signes cliniques. Le vaccin intranasal est aussi intéressant lorsque l'on recherche une protection rapide. Une protection partielle est en effet observée dès deux jours et une protection significative est observée après quatre à six jours [28 ; 46]. L'utilisation combinée systématique des vaccins intranasaux et parentéraux à l'entrée dans un refuge a permis de réduire la sévérité des signes respiratoires dans ces établissements [21]. Les vaccins intranasaux ont aussi été utilisés chez les jeunes chatons pour induire une protection supplémentaire aux anticorps maternels [28 ; 16 ; 27].

Les vaccins à virus inactivés adjuvés peuvent être relativement efficaces, et les adjuvants modernes ont permis d'améliorer l'immunogénicité. Cependant, les vaccins adjuvés entraînent une proportion plus importante de réactions au point d'injection que les vaccins à virus vivants atténués, même si cela reste occasionnel [29 ; 30]. Très rarement il peut y avoir développement de sarcomes au point d'injection, particulièrement lorsque que l'adjuvant du vaccin est à base d'aluminium [29 ; 30 ; 48 ; 59]. Les vaccins à virus inactivés sont utiles dans les colonies indemnes d'herpesvirus, dans la mesure où ils ne présentent pas de risque d'excrétion ou de réversion de virulence. Certains vaccins à virus inactivés ont une indication pour être utilisés chez les femelles gestantes, et la vaccination durant la gestation peut aider à la protection des petits en prolongeant la protection par les anticorps maternels [28 ; 40].

La durée d'activité des vaccins a une grande importance clinique dans la mesure où elle détermine l'intervalle entre deux injections. Les AMM européennes conseillent de faire un rappel annuel. Aux USA, on recommande une vaccination triennale après un premier rappel

annuel [79 ; 80]. Aux USA ainsi qu'en Union Européenne, il a été proposé de faire des tests individuels sur chaque chat afin de savoir quel est le meilleur protocole vaccinal pour cet animal en particulier en mettant en balance les bénéfices et les risques du vaccin par rapport à la situation [29 ; 30 ; 79 ; 80].

Malgré la tendance pour essayer d'augmenter l'intervalle entre les vaccinations, les informations sur la durée d'immunité suivant la vaccination sont encore limitées. Bien que la majorité des chats vaccinés avec un vaccin à virus atténué ou un vaccin à virus inactivé ne soit protégé contre la maladie, une certaine proportion de chats montre encore de faibles signes cliniques même si la protection se met en place dans les 3 mois suivant la vaccination initiale [28]. Néanmoins, on note une réduction générale significative des marques cliniques avec l'utilisation de la vaccination en comparaison au simple contrôle même si le niveau de protection diminue au fur et à mesure que l'intervalle entre deux vaccinations augmente. Par conséquent, dans les études faites avec l'utilisation de vaccins inactivés, l'efficacité relative diminue avec le temps et passe de 95 % juste après la primo vaccination à 52% après 7,5 ans [75 ; 83].

L'utilisation d'études *in vitro*, ainsi que du dosage d'anticorps neutralisant pour le virus, est utile dans les mesures du niveau de protection. Mais, tandis que le taux d'anticorps neutralisant est souvent bas voire parfois indétectable, et comme l'immunité à médiation cellulaire est aussi importante, les tests antigéniques ne prédisent pas précisément si la maladie va apparaître ou, tout au moins, le niveau des signes associés. Une étude récente montre cependant une corrélation raisonnable dans le fait que la plupart des chats avec un taux d'anticorps anti-FeHV-1 détectable a une réduction de plus de 50% des signes cliniques comparé aux lots témoins. Par contre, deux chats sur trois ayant un taux anticorps neutralisant non détectable ont déclaré la maladie [45].

Un certain nombre de tentatives a été fait pour essayer d'améliorer les vaccins contre le virus FeHV-1 à l'aide de manœuvres génétiques. Ainsi, des poxvirus et des baculovirus recombinant exprimant la protéine D du virus FeHV-1 ont été mis au point. Un certain nombre de mutants du virus FeHV-1 avec des insertions ou des délétions au niveau de leur génome a aussi été mis au point. En général ces mutants sont moins virulents pour les chats et offrent une protection contre la maladie, particulièrement par la voie oro-nasale. Toutefois,

aucun n'a encore été commercialisé, probablement car la protection qui en résulte n'est pas meilleure que celle apportée par les vaccins atténués actuels [28].

4.3.3. Contrôle de la maladie

4.3.3.1. Animaux de compagnie

Les « chats de compagnie » doivent être vaccinés régulièrement. Cependant, l'intervalle entre deux rappels vaccinaux devrait être fonction du risque d'exposition au virus. Dans le cas, par exemple, où un chat doit être mis en pension ou dans un autre lieu à haut risque il est préférable qu'il soit vacciné tous les ans ; en revanche, dans des familles où les chats ne sont pas particulièrement exposés au virus, les rappels peuvent se faire tous les trois ans après le premier rappel annuel. Idéalement, pour éviter les situations à risque, les chats devraient être nourris par un ami ou un voisin lors des vacances des propriétaires. De même, les chats devraient au maximum être protégés du stress afin d'éviter la réactivation du virus chez les animaux porteurs [28].

4.3.3.2. Pensions pour chats

Tout chat entrant dans une pension doit avoir été préalablement vacciné et une preuve de la vaccination doit impérativement être présentée. Dans la mesure où une pension est un lieu à haut risque de transmission du virus, les rappels de vaccination doivent être annuels. Quand une protection rapide est nécessaire, et si un tel vaccin est disponible, on devrait avoir recours à une vaccination intranasale. Dans ce cas, le propriétaire doit être prévenu que la vaccination peut entraîner de faibles signes cliniques.

Les propriétaires des pensions ne doivent cependant pas s'appuyer uniquement sur la vaccination. En effet, le virus sera présent malgré cette précaution de par la présence de chats en cours d'incubation ou de porteurs sains [28]. Ces mesures doivent être prises afin de prévenir la propagation de l'infection et de réduire la concentration environnementale en agents infectieux [32].

De telles directives peuvent paraître compliquées mais, en pratique, elles ne sont pas difficiles à mettre en place et peuvent réellement faciliter le bon fonctionnement des pensions [28].

4.3.3.3. Refuges

Les mesures à mettre en place sont les mêmes que pour les pensions. Cependant, dans la mesure où le statut vaccinal d'un animal n'est pas toujours connu, les animaux entrants devraient être mis en quarantaine, isolés des autres pensionnaires. Les animaux présentant des

signes cliniques devraient être gardés à l'écart des animaux cliniquement sains. A moins que l'animal ne soit mis en quarantaine 3 semaines, la vaccination parentérale n'agit pas assez rapidement pour être efficace. Dans le cas contraire, il sera judicieux d'avoir recours au vaccin intranasal quand cela est possible [28].

4.3.3.4.Elevages

Dans les élevages indemnes de virus FeHV-1, les chats doivent être régulièrement vaccinés si ils risquent d'être en contact, direct ou indirect, avec d'autres chats. Les vaccins à virus inactivés sont préférables. Le plus important est de ne pas permettre l'entrée du virus dans la colonie. Tous les chats, même vaccinés, peuvent être porteurs. Ainsi, les chats entrant dans l'élevage devraient tous provenir d'élevages eux aussi indemnes.

Il peut y avoir un risque de contamination lors des expositions mais il reste faible. Le plus grand risque d'infection vient du renouvellement des reproducteurs.

Les chats entrants doivent donc être placés 3 semaines en quarantaine afin de pouvoir repérer les animaux en période d'incubation.

Des échantillons doivent être collectés au moins deux fois par semaine sur ces chats durant cette période de quarantaine afin de rechercher la présence du virus FeHV-1. Le test PCR, plus sensible, est à préférer à l'isolation virale. Cependant, même en cas de résultat négatif, il persiste un risque dans la mesure où des porteurs latents peuvent ne pas être détectés et devenir une source de contamination.

Dans les élevages où la maladie est endémique, il est très difficile de maintenir un statut d'élevage indemne. Dans la plupart des cas, pour assurer le contrôle de la maladie, il faut s'assurer de la vaccination régulière des mères, réduire le stress, isoler les mères et leurs petits et pratiquer une vaccination la plus précoce possible sur les chatons [28 ; 16 ; 32]. Dans certains cas il peut être nécessaire de réduire le nombre de chats de l'élevage [28].

CONCLUSION

L'herpès virus félin de type 1 est un virus épithéliotrope de répartition mondiale caractérisé par sa capacité à se réfugier au sein du tissu nerveux et à être ainsi hébergé en phase de latence par les porteurs sains. A l'occasion d'un stress, il peut se réactiver et générer un nouvel épisode clinique. Son éradication est, de ce fait, quasi impossible. Sa survie dans le milieu extérieur est faible. Il est désactivé par la majorité des désinfectants classiques. Il est important de noter que de nos jours, une très large majorité de la population des chats est séropositive à l'herpès virus, car après primo-infection, 80% des animaux infectés restent porteurs latents. Parmi ceux-ci, 50% réactiveront le virus à l'occasion d'un stress. La mortalité reste cependant faible, sauf chez les chatons et les animaux immunodéprimés.

Ainsi on comprend aisément la difficulté à maîtriser un tel agent pathogène et l'impossibilité à l'éradiquer. En effet sa physiopathologie en fait un virus très difficile à combattre surtout lors de la phase de latence.

L'autre difficulté réside dans le diagnostic. En effet les signes cliniques associés sont très variés et non pathognomoniques, à l'exception des ulcères cornéens dits dendritiques. Les symptômes respiratoires primitifs sont des éternuements, de la toux, ainsi qu'un jetage séreux généralement bilatéral. Les symptômes oculaires, quant à eux, varient d'un animal à l'autre et vont d'une simple conjonctivite associant épiphora et chémosis dans les formes les plus bénignes à des formes plus complexes responsables de kératites, d'ulcères cornéens, mais aussi de symblépharons ou de séquestres cornéens. Une atteinte générale alliant abattement, hyperthermie et anorexie est observable avec une amplitude qui varie d'un animal à l'autre. L'anorexie peut être liée à l'hyperthermie mais aussi à l'anosmie occasionnée par la rhinite et l'obstruction des voies respiratoires supérieures.

Le diagnostic différentiel est donc difficile à faire. Toute pathologie associant symptômes respiratoires et oculaires doit faire penser à l'herpès virose, mais d'autres pathogènes tels que les calicivirus et *Chlamidophila felis* sont responsables de symptômes similaires.

Seule la PCR permet, quand elle est positive, de réaliser un diagnostic de certitude.

Le virus dont nous venons de parler est donc un agent très pathogène, dont la plus grande force réside dans sa capacité à se rendre « invisible » des techniques actuelles qui permettraient de le diagnostiquer et par la suite de l'éradiquer.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Arnaud P. Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *La revue de médecine interne*. 2002 ; **23** : 449-458
- [2] Andrew S.E. Ocular manifestations of feline herpesvirus. *J. Feline Med. Surg.* 2001; **3**:9-16
- [3] Azoulay T. L'herpesvirose oculaire féline. *Pratique vet. Anim. Comp.* 2005, **21**.
- [4] Beaumont SL et coll. Effects of bovine lactoferrine on in vitro replication of feline herpes virus. *Vet. Ophthalmol.* 2003; **6**: 245-250.
- [5] bedford P.G.C. Kératite, Kératoconjonctivite éosinophilique ou proliférative. In : Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. Ophtalmologie du chat. Ed. PMCAC. 2005 ; 77-79
- [6] Boothe DM. Antiviral therapy. In: Feline internal medicine.1991; 577-582
- [7] Bosch J.C, Kaashoek M.J, van oirschot J.T. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine* 1997; **15**: 1512-1517
- [8] Boucraut-Baralon C. Apport de la biologie moléculaire au diagnostic de l'herpes virose oculaire chez le chat. VIIe journée d'actualité organisée par la SVEROF à l'Ecole nationale Vétérinaire de Toulouse. 20-21-22 septembre 2002 ; 14-44
- [9] Boucraut-Baralon C. Coryza contagieux félin. Encyclopédie vétérinaire. *Elsevier eds. Paris*. 2002; **1800**: 1-7
- [10] Bouhanna L, Zara J. Séquestre cornéen félin: approche étiologique à partir de 39 cas. *Prat Méd. Chir. Anim. Comp.* 2001 ; **36**: 473-479
- [11] Cavene M. Etude du portage oculaire du virus herpès félin dans une population de chats sains : utilisation de la méthode PCR quantitative en temps réel avec sonde Taqman. **Th. : Med. Vet. : Toulouse : 2001 ; 4116**

- [12] Chaudieu G. Kératites et Ulcères cornéens. In : Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. Ophtalmologie du chat. Ed. PMCAC. 2005 ; 65-69
- [13] Cocker F.M, Newby T.J, Gaskell R.M, Evans P.A, Gaskell C.J, Stokes C.R, Harbour D.A, Bourne J.F. Responses of cats to nasal vaccination with a live, modified feline herpesvirus type 1. *Res. Vet. Sci.* 1986; **41**: 323-330
- [14] Costes B et coll. L'herpèsvirus félin 1, l'agent de la rhinotrachéite virale féline. *Ann. Med. Vet.* 2007 ; **151** : 61-78
- [15] Coutts AJ et coll. Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat shows. *Vet. Record.* 1994; **135**: 555-556
- [16] Dawson S, Willoughby K, Gaskell R.M, Woods G, Chalmers W.S. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleucopenia virus in 6-week-old kittens. *J. Feline Med. Surg.* 2001; **3**: 17-22
- [17] De Geyer G. Œil et Herpès Virus Félin Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie. *Ophtalmologie du chat.* 2005 ; 133-138
- [18] De Geyer G. Ulcère cornéen et infiltration éosinophilique de la membrane nictitante chez un chat associés à une probable infection par le virus herpès félin-1. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 2000 ; **35**: 619-622
- [19] De Geyer G, Boucraut-Baralon C. Herpesvirus félin-1 et maladies oculaires chez le chat. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 2001; **36**: 461-471
- [20] De Geyer G, Letron IR. Calcific band keratopathy associated with feline herpes virus 1 infection. Proceeding Joint meeting of Bravo/ECVO/ESVO/ISVO Cambridge, RU. 2003
- [21] Edinboro C.H, Janowitz L.K, Guptill-Yoran L. A clinical trial of intranasal and subcutaneous vaccines to prevent upper respiratory infection in cats at animal shelter. *Feline Pract.* 1999; **27**: 7-13

- [22] Featherstone HJ et coll. Feline corneal sequestrum: laboratory analysis of ocular samples from 12 cats. *Vet. Ophthalmol.* 2004; **7**: 229-238
- [23] Featherstone HJ, Samson J. Feline corneal sequestrum: a review of 64 cases (80 cases) from 1993 to 2000. *Vet. Ophthalmol.* 2004; **7**: 213-227
- [24] Fontenelle JP et coll. Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats. *Am. J. Vet. Res.* 2008; **69**: 289-293
- [25] Galle LE. Antiviral therapy for ocular viral disease. *Vet. Clin. Small. Anim.* 2004; **34**: 639-653
- [26] Gaskell R.M, Dawson S. Feline respiratory disease. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 2nd ed. WB Saunders Co., Philadelphia. 1998: 97-106
- [27] Gaskell R.M, Dawson S. Viral-induced upper respiratory tract disease, in: Chandler E.A, Gaskell C.J, Gaskell R.M. (Eds.). *Feline Medicine and Therapeutics*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994; pp. 453-472
- [28] Gaskell RM, Dawson S, Radford A, Thiry E. Feline herpesvirus. *Vet. Res.* 2007; **38**:337-354
- [29] Gaskell R.M, Gettinby G, Graham S.J, Skilton D. Veterinary Products Committee (VPC) working group report on feline and canine vaccination, Final report to the VPC, Departmental for Environmental, Food and Rural Affairs, London, 2002.
- [30] Gaskell R.M, Gettinby G, Graham S.J, Skilton D. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet. Rec.* 2002; **150**:126-134
- [31] Gaskell R.M, Povey R.C. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis (FVR) virus re-excretion in FVR-recovered cats. *Vet. Rec.* 1977; **100**: 128-133

- [32] Gaskell R.M, Radford A.D, Dawson S. Feline infectious respiratory disease, in: Chandler E.A, Gaskell C.J, Gaskell R.M. (Eds.), *Feline medicine and therapeutics*, Blackwell Publishing. 2004; pp. 577-595
- [33] Gaskell R, Willoughby K. Herpesviruses of carnivores. *Vet. Microbiol.* 1999; **69**: 73-88
- [34] Gelatt KN, Gelatt JP. Extraocular procedures, surgical procedures for the conjunctiva. In: *Hand book of small animal ophthalmic surgery*, vol 1 (Pergamon Ed) 1994; 169-172
- [35] Gemensky AJ, Wilkie DA. Mineralized corneal sequestrum in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001; **219**: 1568-72, 1550
- [36] Glaze MB, Gelatt KN. Feline ophthalmology. In: Gelatt KN. *Veterinary Ophthalmology*. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 1999:997-1052
- [37] haller O, Kochs G, Weber F. Interferon, Mx, and viral countermeasures. *Cytokine Growth factor Rev.* 2007; **18**: 425-33
- [38] Hartmann K. Feline upper respiratory tract infection- manadgement of problem cases. Proceedings of the NAVC conference vol 21. January 13-17, 2007 Orlando, Florida. Small Animal and Exotics Edition Book 1; 620-622
- [39] Hussein IT, Menashy RV, Field HJ. Penciclovir is a potent inhibitor of feline herpesvirus-1 with susceptibility determined at the level of virus-encoded thymidine kinase. *Antiviral Res.* 2008; **78**: 268-274
- [40] Iglauer F, Gartner K, Morstedt R. Maternal protection against feline respiratory disease by means of booster vaccinations during pregnancy – a retrospective clinical study, *Kleintierpraxis* 1989; 34:235
- [41] Johnson R.P, Povey R.C. Vaccination against feline viral rhinotracheitis in kittens with maternally derived feline viral rhinotracheitis antibodies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985 ; **186**: 149-52

- [42] Jongh O. Utilisation topique de l'Interféron Oméga Félin dans le traitement des kératites herpétiques félines : à propos de 18 cas personnels. Proceedings. Symposium Virbagen Oméga. Congrès AFVAC Bordeaux 7-8-9 décembre 2006 ; 11-12
- [43] Kruger J.M, Sussman M.D, Maes R.K. Glycoproteins gI and gE of feline herpesvirus-1 are virulence genes: safety and efficacy of a gI-gE deletion mutant in the natural host. *Virology* 1996; **220**:299-308
- [44] Laforge A, Roze M. Pratique médicale et chirurgicale de l'animale de compagnie. Ophtalmologie du chat. Ed. PMCAC. 2005.
- [45] Lappin M.R, Andrews J, Simpson D, Jensen W.A. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *J Am. Vet. Med. Assoc.* 2002; **220**:38-42
- [46] Lappin M.R, Sebring R.W, Porter M, Radecki S.J, Veir J. Effects of a single dose of an intranasal feline herpesvirus 1, calicivirus, and panleukopenia vaccine on clinical signs and virus shedding after challenge with virulent feline herpesvirus 1. *J. Feline Med. Surg.* 2006 Jun; **8**: 158-63
- [47] Levy J.K, Reese M.J, Patterson E.V, Tucker S.J. The effect of anesthesia and surgery on serological responses to vaccination in kittens. *J. Vet. Intern. Med.* 2006; **20**: 759.
- [48] Macy D.W. Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat. *J Feline Med. Surg.* 1999; **1**:15-21
- [49] Maggs DJ. Feline herpesvirus - What is the role of lysine supplementation ? Proceedings of the NAVC conference vol 21. January 13-17, 2007 Orlando, Florida. *Small Animal and Exotics Edition Book 1*; 638-639
- [50] Maggs DJ. The feline cornea. Meeting of the European College of veterinary Ophthalmologists and of the European Society of Veterinary Ophthalmology. Seminar 2. Belgium. May 14th 2006

- [51] Maggs DJ. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 2007; May; **20**: 94-101
- [52] Maggs DJ et coll. Detection of feline herpes virus specific antibodies and DNA in aqueous humor from cats with or without uveitis. *Amer. J. Vet. Res.* 1999; **60**: 932-936
- [53] Maggs DJ et coll. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type 1. *Am. J. Vet. Res.* 2000; **61**: 1474-78
- [54] Maggs DJ et coll. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.* 2003; **64**: 37-42
- [55] Maggs DJ, Clarke HE. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus (FeHV-1). *Am. J. Vet. Res.* 2004; **65**: 399-403
- [56] Maggs DJ, Lappin MR, Reif JS et coll. Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpesvirus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999; **214**: 502-507
- [57] Merchant and Packer. The Herpesviruses. *Veterinary Bacteriology and virology* seventh edition 1967; 622-633
- [58] Morgan RV. Feline corneal sequestration: a retrospective study of 42 cases (1987-1991). *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.* 1994; **30**: 24-28
- [59] Morrison W.B, Starr R.M. Vaccine-associated feline sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001; **218**:697-702
- [60] Nasisse MP. Clinical and laboratory findings in chronic conjonctivitis in cats: 91 cases (1983-1991). *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.* 1993; **203**: 834-837
- [61] Nasisse MP et coll. Detection of feline herpes virus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. *Am. J. Vet. Res.* 1998; **59**: 856-858

- [62] Nasisse MP et coll. Effects of valacyclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *Am. J. Vet. Res.* 1997; **58**: 1141-1144
- [63] Nasisse MP et coll. Immunologic, histologic and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1995; **56**: 51-55
- [64] Nasisse MP et coll. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *Amer. J. Vet. Res.* 1989; **50**: 158-160
- [65] Nasisse MP et coll. Surgical Management of ocular disease. In: The veterinary clinics of north america. Small animal practice. 1997
- [66] Nasisse MP, Guy JS, Davidson MG et coll. Experimental and ocular herpesvirus infection in the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; **30**:1758-1768
- [67] Nasisse M.P, Guy J.S, Davidson M.G, Sussman W.A, Fairley N.M. Experimental ocular, herpesvirus infection in the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; **8**:1758-1768
- [68] Nasisse MP, Weigler BJ. The diagnosis of ocular feline herpesvirus infection. *Vet. Comp. Ophthalmol.* 1997; **7**: 44-51
- [69] Offret H. Atteinte herpétique. In: *Oeil et virus*. Masson. Paris 2000; 219-230
- [70] Owens JG. Pharmacokinetics of acyclovir in the cat. *J. Vet. Pharmacol. and Therap.* 1996; **19**: 488
- [71] Orr C.M, Gaskell C.J, Gaskell R.M. Interaction of a combined feline viral rhinotracheitis- feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *Vet. Rec.* 1978; **103**: 200-202

- [72] Orr C.M, Gaskell C.J, Gaskell R.M. Interaction of an intranasal combined feline viral rhinotracheitis, feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *Vet. Rec.* 1980; **106**: 164-166
- [73] Povey RC. Feline respiratory diseases. In: Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 1st ed. WB Saunders Co., Philadelphia. 1990:346-357
- [74] Povey R.C. Feline respiratory disease – Which vaccine ? *Feline Pract.* 1977; **7**:12-16
- [75] Povey R.C, Koonse H, Hays M.B. Immunogenicity and safety of an inactivated vaccine for the prevention of rhinotracheitis, caliciviral disease, and panleukopenia in cats. *J. Am. Vet. Ped. Assoc.* 1980; **177**: 347-350
- [76] Povey R.C, Wilson M.R. A comparison of inactivated feline viral rhinotracheitis and feline caliciviral disease vaccines. *Feline pract.* 1978; **8**:35-42
- [77] Prelaud P. Utilisation de la ciclosporine A chez le chat. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 2007; **42**: 109-116
- [78] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008; **89**: 1-47
- [79] Richards J, Rodan I, Elston T, Flemming D, Ford F, Henry S, Hustead D, Lappin M, Paul M, Rosen D, Scherk M, Scott F, Welborn L. 2000 Report of The American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline medicine Advisory Panel on Feline vaccines. *J. Feline med. Surg.* 2001; **3**:47-72
- [80] Richards J.R, Elston T.H, Ford R.B et al. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel Report. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006; **229**: 1405-1441
- [81] Sandmeyer L.S, Keller C.B, Bienzle D. Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells. *Am. J. Vet. Res.* 2005; **66**: 217-222

- [82] Sandmeyer L.S, Keller C.B, Bienzle D. Effects of interferon-alpha on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells. *Am. J. Vet. Res.* 2005; **66**: 210-6.
- [83] Scott F.W, Geissinger C.M. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 1999; **60**:652-658
- [84] Siebeck et coll. Effects of human recombinant alpha 2b interferon and feline recombinant omega interferon on in vitro replication of feline herpesvirus-1. *Am. J. Vet. Res.* 2006; **67**: 1406-1411
- [85] Siebeck et coll. Inhibitory effects of recombinant feline omega interferon on the replication of feline herpesvirus 1 in vitro. In: International Veterinary Ophthalmology Meeting- ECVO-ESVO-DOK, Munich. 2004
- [86] Stades F.C et coll. Ophthalmology for the veterinary practitioner. Second, revised and expanded edition. Schlütersche, Hannover. 2007; 119-120
- [87] Stiles J et coll. Comparison of nested polymerase chain reaction , virus isolation, and fluorescent antibody testing for identifying feline herpesvirus in cats with conjunctivitis. *Am. J. Vet. Res.* 1997; **58**: 804-807
- [88] Stiles J et coll. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *Am. J. Vet. Res.* 2002; **63**: 99-103
- [89] Stiles J et coll. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am. J. Vet. Res.* 1997; **58**: 338-342
- [90] Stiles J, Pogranichniy R. Detection of virulent feline herpesvirus-1 in the corneas of clinically normal cats. *J. Feline Med. Surg.* 2008; **10**:154-159
- [91] Stiles J, Townsend W.M, Rogers Q.R et al. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *Am. J. Vet Res.* 2002; **63**(1):99-103

- [92] Sussman M.D, Maes R.K, Kruger J.M. Vaccination of cats for feline rinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge. *Virology* 1997; **228**: 379-382
- [93] Sykes JE. Feline Upper Respiratory Tract Pathogens: Herpesvirus-1 and calicivirus. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 2001; **23**:166-172
- [94] Sykes JE et coll. Differential sensibility of culture and the polymerase chain reaction for detection of feline herpesvirus 1 in vaccinated and unvaccinated cats. *Arch. Virol.* 1997; **142**: 65-74
- [95] Sykes JE et coll. Prevalence of feline *Chlamydia psittaci* and feline herpesvirus-1 in cats with upper respiratory tract disease. *J. Vet. Intern. Med.* 1999; **13**: 153-162
- [96] Taylor JL et coll. Synergistic antiherpes virus activity of acyclovir and interferon in human corneal stroma cells. *Investigative Ophthalmology and visual science.* 1989; **30**: 365-370.
- [97] Tham KH. Clinical immunological response of cats to feline herpesvirus-1 infection. *Vet. Rec.* 1987; **120**: 321-326
- [98] Van der Meulen K, Garré B, Croubels S, Nauwynck H. In vitro comparison of antiviral drugs against feline herpesvirus 1. *BMC Vet. Res.* 2006; **26**: 2-13
- [99] Van der Strate BW et coll. Synergy of bovine lactoferrin with the anti-cytomegalovirus drug cidofovir in vitro. *Antiviral Res.* 2003; **58**:159-165
- [100] Walton T.E, Gillespie J.H. Feline viruses. VII. Immunity to the feline herpesvirus in kittens inoculated experimentally by the aerosol method. *Cornell Vet.* 1970; **60**: 232-239
- [101] Weigler B.J, Guy J.S, Nasisse M.P, hancock S.I, Sherry B. Effect of a live attenuated intranasal vaccine on latency and shedding of feline herpesvirus 1 in domestic cats. *Arch. Virol.* 1997; **142**: 2389-2400

- [102] Weiss RC. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *Am. J. Vet. Res.* 1989; **50**: 1672-1677
- [103] Williams DL, Robinson JC, Lay E, Field H. Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis: results of a prospective clinical trial and data from in vitro investigations. *Vet. Rec.* 2005; **157**: 254-257
- [104] Wolf AM. Other feline viral diseases. In: Textbook of veterinary international medicine: diseases of the dog and cat, Fifth edition (Ettinger, Edr) WB Saunders, Philadelphia, 2000; 446-448
- [105] Zhaos ZS et coll. Molecular mimicry by *herpesvirus simplex* virus type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science.* 1998; **279**: 1344-1347
- [106] ABCD guidelines on Feline Herpes Virus-1. December 2006.