

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| TABLE DES ILLUSTRATIONS..... | 11 |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 13 |
| INTRODUCTION..... | 15 |
| I. IMMUNITE ANTIBACTERIENNE ET ANTI-VIRALE | 17 |
| 1. L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE | 17 |
| a. <i>Les barrières mécaniques et physiques</i> | 19 |
| b. <i>Les facteurs chimiques.....</i> | 19 |
| c. <i>La flore commensale</i> | 19 |
| d. <i>La réponse inflammatoire aiguë non spécifique.....</i> | 20 |
| e. <i>Le complément</i> | 21 |
| f. <i>La fièvre.....</i> | 22 |
| g. <i>Particularités de la réponse antivirale</i> | 22 |
| 2. L'IMMUNITE SPECIFIQUE | 23 |
| a. <i>La réponse Th1</i> | 28 |
| b. <i>La réponse Th2</i> | 30 |
| c. <i>Particularités de la réponse antivirale</i> | 33 |
| II. CARACTERISTIQUES DE LA REONSE DANS LES MUQUEUSES..... | 35 |
| 1. ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LES MUQUEUSES | 35 |
| 2. LA REONSE IMMUNITAIRE NORMALE..... | 39 |
| 3. LE PHENOMENE DE TOLERANCE..... | 42 |
| 4. LES REONSES IMMUNITAIRES INADAPTEES | 43 |
| a. <i>La réponse de type Th1.....</i> | 43 |
| b. <i>L'intervention d'immunoglobulines pro-inflammatoires.....</i> | 43 |
| c. <i>L'intolérance vis-à-vis d'antigènes non pathogènes</i> | 45 |
| III. LA STOMATITE LYMPHOPLASMOCTYTAIRE FELINE | 47 |
| 1. EPIDEMIOLOGIE..... | 47 |
| 2. SIGNES CLINIQUES | 47 |
| 3. LESIONS..... | 47 |
| 4. HEMATOLOGIE..... | 53 |
| 5. HISTOLOGIE..... | 53 |
| 6. LA REONSE IMMUNITAIRE INDUITE..... | 53 |

| | |
|---|-----------|
| a. <i>Les cytokines</i> | 53 |
| b. <i>Les immunoglobulines</i> | 54 |
| IV. ETIOLOGIE ET MECANISME : HYPOTHESES | 57 |
| 1. LES BACTERIES PARODONTALES..... | 57 |
| 2. L'INTERVENTION DES VIRUS | 57 |
| a. <i>Les rétrovirus (FeLV et FIV)</i> | 57 |
| b. <i>L'herpèsvirus félin (HV1)</i> | 59 |
| c. <i>Le calicivirus félin (FCV)</i> | 59 |
| 3. LES LESIONS DENTAIRES | 60 |
| 4. UN DYSFONCTIONNEMENT IMMUNITAIRE | 62 |
| a. <i>Une réponse de type Th1</i> | 62 |
| b. <i>Des Ig pro-inflammatoires</i> | 63 |
| c. <i>Une intolérance vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes</i> | 63 |
| d. <i>Une réaction auto-immune</i> | 64 |
| 5. PROPOSITION D'UN SCHEMA PATHOLOGIQUE | 64 |
| V. TRAITEMENTS..... | 67 |
| 1. BILAN VIROLOGIQUE..... | 67 |
| 2. TRAITEMENT DES LESIONS DENTAIRES..... | 68 |
| 3. TRAITEMENT ANTIBACTERIEN | 70 |
| 4. TRAITEMENT ANTI-VIRAL | 71 |
| a. <i>Utilisation de la thalidomide</i> | 71 |
| b. <i>Utilisation de l'interféron oméga</i> | 71 |
| 5. AGIR SUR LA REPONSE IMMUNITAIRE..... | 80 |
| a. <i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> | 80 |
| b. <i>Ciclosporine A et rapamycine</i> | 80 |
| c. <i>Les glucocorticoïdes</i> | 80 |
| d. <i>La lactoferrine</i> | 81 |
| e. <i>Les progestagènes</i> | 81 |
| f. <i>Les L_T régulateurs</i> | 82 |
| 6. SCHEMA THERAPEUTIQUE | 82 |
| CONCLUSION..... | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE | 87 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Chronologie des immunités non spécifique et spécifique | 17 |
| Figure 2 : Mécanismes de protection non immunologiques | 18 |
| Figure 3 : La lignée monocytaire | 25 |
| Figure 4 : Présentation de l'antigène aux LT | 26 |
| Figure 5 : Les TLR et les cytokines induisent une réponse Th1 ou Th2 | 27 |
| Figure 6 : Différenciation du LT en LTa de type I | 29 |
| Figure 7 : Différenciation du LT en LTa de type II | 30 |
| Figure 8 : Microscopic organization of MALT | 36 |
| Figure 9 : Sagittal section through the head of a cat | 39 |
| Figure 10 : Gastrointestinal immune system | 40 |
| Figure 11 : Les différents modes d'action des IgA | 41 |
| Figure 12 : Protidogramme d'un chat atteint de stomatite lymphoplasmocytaire | 54 |
| Figure 13 : Schéma pathologique hypothétique | 65 |
| Figure 14 : Activité antivirale de l'interféron : modèle possible | 74 |
| Figure 15 : Evolution de différents critères pendant et après traitement à l'interféron oméga | 78 |
| Figure 16 : Evolution des concentrations en IFN dans différents organes après administration intra-peritoneale ou oro-mucosale d'IFN α humain chez des souris | 79 |
| Figure 17 : Démarche thérapeutique proposée lors de stomatite lymphoplasmocytaire féline | 83 |
| | |
| Tableau 1 : Principaux signaux activant les immunités non spécifique et spécifique | 18 |
| Tableau 2 : Les différents types d'interférons | 23 |
| Tableau 3 : Les principales cytokines des réponses Th1 et Th2 chez la souris | 28 |
| Tableau 4 : Les différentes classes d'immunoglobulines | 31 |
| Tableau 5 : Effets biologiques des anticorps | 33 |
| Tableau 6 : Lymphoid tissues found at mucosal surfaces | 36 |
| Tableau 7 : Les principales protéines induites par les IFN et ayant une action antivirale | 73 |
| Tableau 8 : Number of hospitals using feline interferon for different diseases in Japan | 76 |
| | |
| Photo 1 : Coupe histologique d'iléon humain au niveau de plaques de Peyer | 37 |
| Photo 2 : Coupe histologique de tonsilles palatines chez l'Homme | 38 |
| Photo 3 : Plis palato glosses non inflammatoires | 48 |
| Photo 4 : Stomatite caudale | 48 |
| Photo 5 : Lésions de gingivite et bucco-stomatite | 49 |
| Photo 6 : Gingivite ulcéратive en regard d'une prémolaire | 49 |
| Photo 7 : Gingivite ulcéратive sévère, extensive à la face interne de la lèvre | 50 |

| | |
|---|----|
| Photo 8 : Gingivite hyperplasique juvénile | 50 |
| Photo 9 : Gingivite hyperplasique juvénile | 51 |
| Photo 10 : Gingivite hyperplasique juvénile | 51 |
| Photo 11 : Détermination de la surface lésionnelle avant traitement..... | 52 |
| Photo 12 : Détermination de la surface lésionnelle après traitement..... | 52 |
| Photo 13 : Maladie parodontale | 61 |
| Photo 14 : Lésion de résorption odontoclastique | 61 |
| Photo 15 : Prélèvement à la cytobrosse sur les arches palatoglosses | 68 |
| Photo 16 : Extraction d'une carnassière..... | 69 |
| Photo 17 : Aspect de la muqueuse après extraction de la carnassière | 69 |
| Photo 18 : Injection de VIRBAGEN® OMEGA par voie sous-muqueuse | 77 |

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac = anticorps
Ag = antigène
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien
CMH = complexe majeur d'histocompatibilité
CPA = cellule présentatrice d'antigène
ELISA = Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
FeLV = Feline Leukemia Virus
FCV = Feline Calicivirus
FIV = Feline Immunodeficiency Virus
HIV = Human Immunodeficiency Virus
HS-1 = Hypersensibilité de type I
HV1 = Herpèsvirus 1
IFN = interféron
Ig = immunoglobuline
IL = interleukine
LPS = lipopolysaccharide
LT = lymphocyte T
 L_{Ta} = lymphocyte T auxiliaire (ce sont des L_T CD4+)
 L_{Tc} = lymphocyte T cytotoxique (ce sont des L_T CD8+ ayant été activés)
 $L_{T_{reg}}$ = lymphocyte T régulateur
MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NK = cellule « Natural Killer »
PCR = polymerase chain reaction
pIgR = polymeric immunoglobulin receptor
TCR = T-cell receptor
TGF = Transforming Growth Factor
Th0 = T-helper cell type 0
Th1 = T-helper cell type 1
Th2 = T-helper cell type 2
Th3 = T-helper cell type 3
TLR = Toll Like Receptor
TNF = Tumor Necrosis Factor
Tr1 = T regulatory 1

INTRODUCTION

Les stomatites lymphoplasmocytaires félines, également appelées stomatites chroniques félines ou complexe gingivo-stomatite chronique féline, sont des affections fréquentes dans lesquelles les signes cliniques dominants sont caractérisés par une inflammation qui affecte une ou plusieurs régions de la bouche, à des stades plus ou moins avancés⁽³⁹⁾. Les stades les plus graves, douloureux, entraînent des signes fonctionnels motivant le plus souvent la consultation.

Ces stomatites, qui évoluent vers la chronicité et restent rebelles aux traitements⁽³⁹⁾, sont accompagnées d'une infiltration des muqueuses buccales par des cellules du système immunitaire : les lymphocytes et les plasmocytes⁽⁶³⁾. La physiopathologie de cette affection semble faire intervenir différents facteurs responsables d'une activation exagérée du système immunitaire. Mais le mécanisme n'est à ce jour pas éclairci, malgré les différentes recherches qui ont été menées à ce sujet. Certains résultats de ces recherches sont difficilement interprétables par le clinicien qui ne possède pas toutes les connaissances nécessaires en ce qui concerne les mécanismes immunologiques en jeu. C'est pourquoi il m'a paru intéressant d'exposer ces mécanismes, et d'en tirer des conclusions qui peuvent s'avérer utile dans la prise en charge d'animaux atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline.

I. IMMUNITE ANTIBACTERIENNE ET ANTI-VIRALE

1. L'immunité non spécifique

L'immunité non spécifique (ou naturelle, ou innée) est l'ensemble des mécanismes empêchant les bactéries de pénétrer dans l'organisme, sans intervention des anticorps ou des lymphocytes T cytotoxiques. Elle est caractérisée par une action immédiate et une absence de mémoire. C'est la première immunité mise en jeu, elle contrôle l'infection jusqu'à la mise en place de la réponse spécifique (cf. Figure 1).

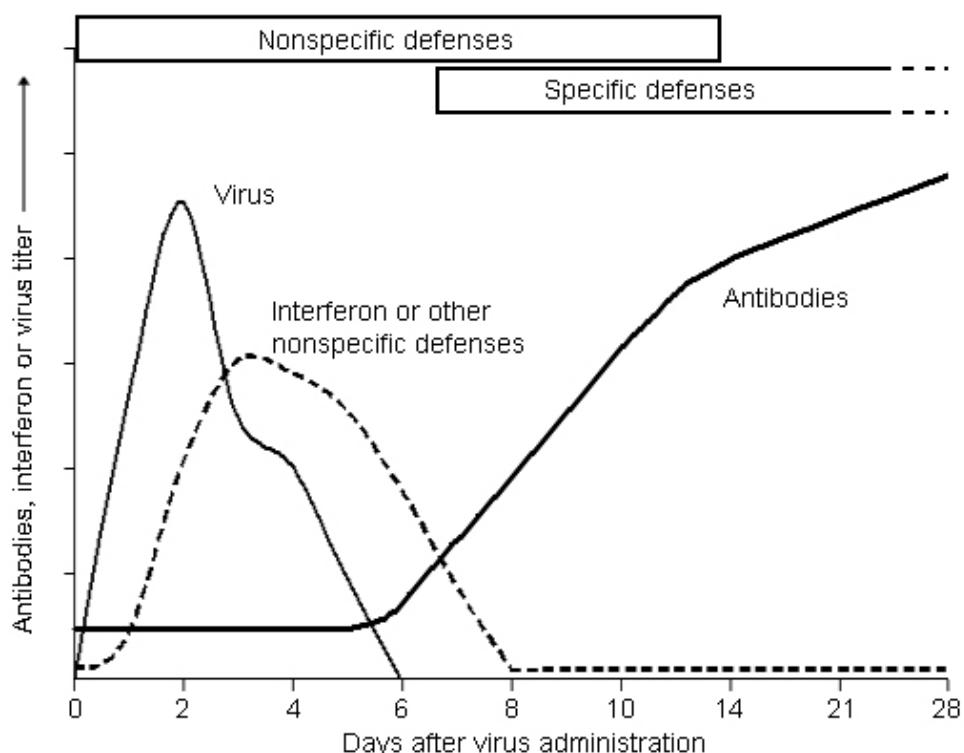


Figure 1 : Chronologie des immunités non spécifique et spécifique
(http://www.vet-lyon.fr/ens/immuno/images_immuno/etapes_infection.jpg)

Chaque organe possède des barrières et des moyens de défense (toux, pH... cf. Figure 2) ; il existe également des mécanismes généraux destinés à limiter le processus infectieux (fièvre, inflammation...) qui sont initiés dans le tissu atteint.

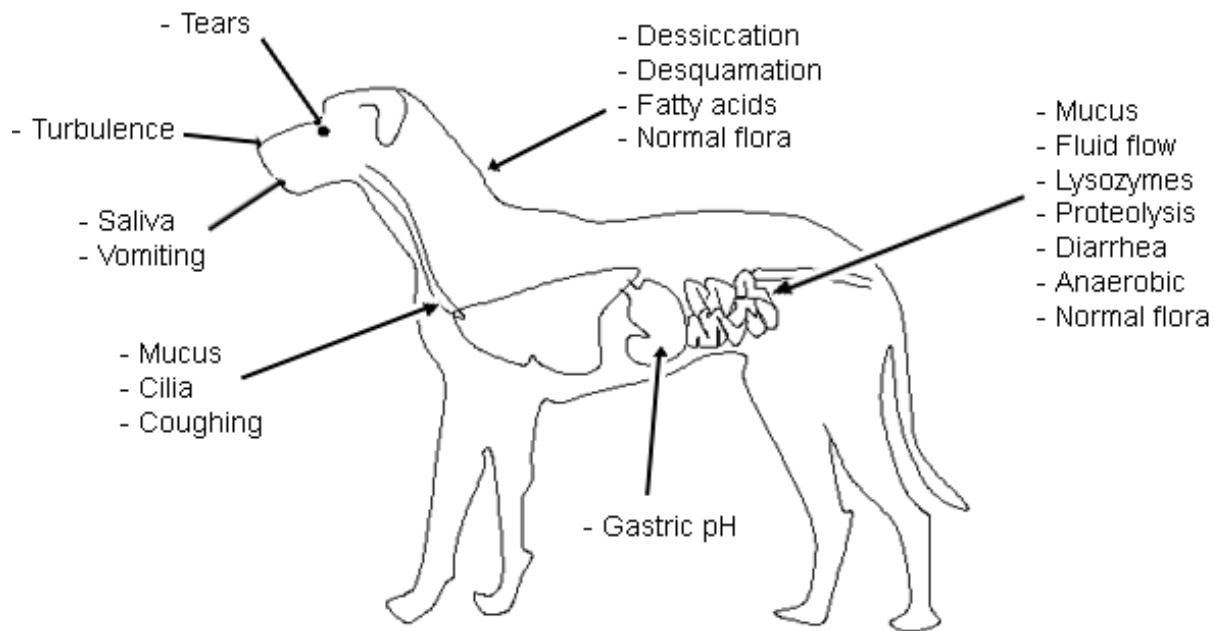


Figure 2 : Mécanismes de protection non immunologiques

(http://www.vet-lyon.fr/ens/immuno/imge_immuno/immunité_naturelle.jpg)

Si l'immunité non spécifique intervient le plus souvent avant l'immunité spécifique, le type de réponse mis en jeu dépend aussi du type de signal qui l'induit : lésions tissulaires aseptiques, micro-organismes, molécules... (cf. tableau 1)

| | Immunité non spécifique | immunité spécifique |
|--|---|---|
| lésions tissulaires (activateurs endogènes de l'inflammation et/ou de la fièvre) : entorse, brûlure... | constituants strictement cytoplasmiques (dont la libération indique une lésion cellulaire) et produits de nécrose tissulaire: activation des récepteurs sur les phagocytes et les cellules dendritiques modification physico-chimique dans le tissu lésé (plaie, pH, O ₂ ..): activation des fibres nerveuses tissulaires | normalement non activée (risque d'auto-immunité) |
| micro-organismes (activateurs exogènes de l'inflammation et/ou de la fièvre) | molécules microbiennes (endotoxines, peptidoglycanes, sucres caractéristiques du monde microbien..) : activation des récepteurs anti-microbiens sur les phagocytes ("Toll-Receptors", CD14...) | réponse spécifique aux antigènes |
| particules ou molécules étrangères (médicaments...) | normalement non activée | normalement non activée (risque d'allergie ou de rejet) |

Tableau 1 : Principaux signaux activant les immunités non spécifique et spécifique

(<http://www.vet-lyon.fr>)

a. Les barrières mécaniques et physiques

Les premières défenses immunitaires sont les barrières anatomiques : La peau constitue à la fois une barrière mécanique qui permet de retarder l'entrée des germes, et un environnement acide (pH 3 à 5) défavorable à leur croissance. Les muqueuses possèdent des cils et du mucus qui rejettent les germes hors de l'organisme. La desquamation de la peau et des muqueuses, les flux aériens (respiration) et liquidiens (miction, lactation, larmes..) sont autant de mécanismes qui permettent le rejet des micro-organismes.

Dans la bouche, les barrières qui protègent l'organisme sont l'épithélium des muqueuses, sa desquamation, le flux de salive, et l'action mécanique des dents et de la langue.

b. Les facteurs chimiques

- Les lysozymes

Les lysozymes, à l'intérieur des phago-lysozomes, détruisent la paroi cellulaire des bactéries. Ils sont actifs contre les bactéries Gram positif.

- Les β -défensines

Les β -défensines sont sécrétées dans le milieu extracellulaire par les cellules de Paneth, présentes dans l'épithélium mucosal du tube digestif. Elles sont actives contre les bactéries Gram négatif.

c. La flore commensale

La flore commensale est un ensemble complexe de bactéries et de protozoaires commensaux, acquis dès la naissance, colonisant la peau et une grande partie des muqueuses. Sa composition précise est impossible à déterminer car elle contient de

nombreuses espèces, dont certaines ne sont pas cultivables. La flore commensale est caractéristique de chaque espèce, et dépend de facteurs tels que l'alimentation. Elle est maintenue en équilibre par des mécanismes internes et par les barrières permanentes de l'organisme. Elle joue un rôle très important dans le contrôle des infections et dans la régulation de l'immunité.

d. La réponse inflammatoire aiguë non spécifique

Les mécanismes de la réaction inflammatoire s'articulent, au plan dynamique, autour de quatre phases essentielles :

- La phase d'initiation (ou phase initiale) qui correspond à l'activation des premières cellules et macromolécules. Cette phase dure quelques minutes. L'activation du facteur XII de la coagulation sanguine permet l'activation du système des kinines et du complément. Les kinines sont des peptides dont le potentiel inflammatoire est très élevé. Elles provoquent une dilatation du réseau capillaire, ainsi qu'une douleur. Au plan cellulaire, les mastocytes initialement présents dans le tissu conjonctif libèrent de l'histamine par dégranulation. L'histamine provoque une dilatation du réseau capillaire, la vasodilatation des artéries et une vasoconstriction des veinules. Les mastocytes libèrent aussi une chémokine, l'éotaxine, facteur chémotactique qui attire les polynucléaires éosinophiles dont le matériel permet de détruire l'histamine. La durée d'action de l'histamine est ainsi limitée.

- La phase d'amplification qui conduit à une exacerbation des premières manifestations de la réaction inflammatoire. Cette phase dure environ 24 heures. Le facteur XI est activé par le facteur XII. Or ce facteur XII est lui-même activé par le facteur XI. Ceci provoque l'emballement du mécanisme d'activation de la réaction inflammatoire. De même, la substance P, activée par l'histamine, favorise la dégranulation des mastocytes, et donc la libération d'histamine. De nombreux facteurs chémotactiques attirent les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Ces cellules activent la phospholipase A2 (il s'agit de l'enzyme inhibée par les glucocorticoïdes), qui permet la production d'acide arachidonique, lui-même transformé en prostaglandines par les cyclo-oxygénases (enzymes inhibées par les

anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou en leucotriènes par les lipoxygénases. Les prostaglandines E et F sont de puissants vasodilatateurs, responsables de la douleur. Ce sont également des facteurs chimiotactiques puissants. Les granulocytes éosinophiles possèdent des protéines spécifiquement toxiques pour les larves de parasites ; ils interviennent particulièrement sur des lésions riches en mastocytes. Les granulocytes neutrophiles libèrent des protéases (la nécrose qu'elles provoquent est responsable de la formation du pus), des radicaux libres oxydants, et des facteurs chimiotactiques et vasomoteurs. Ils participent, avec les macrophages, à la phagocytose. Les macrophages libèrent des enzymes lytiques, des radicaux oxydants, des lipides bioactifs (prostaglandines, leucotriènes...) et des cytokines. Ils jouent donc un rôle essentiel dans l'inflammation.

- La phase de stabilisation qui résulte d'un ensemble complexe de réponses aux médiateurs de l'amplification. Cette phase dure de 24 à 48 heures. Les mécanismes qui se mettent en place permettent de contrôler la réaction inflammatoire, par l'inactivation des kinines, du complément et de l'histamine. Le cortisol permet une régulation neuro-hormonale de la réaction inflammatoire, en diminuant la synthèse de cytokines et en inhibant la phosphatase A2. Les macrophages jouent, eux aussi, un rôle important dans cette régulation, par l'intermédiaire de la production de cytokines telles que IL-1 ou TNF α , et par l'activation de lymphocytes suppresseurs.
- La phase de résolution, qui s'étend de quelques jours à quelques semaines. Les macrophages synthétisent des cytokines responsables de l'angiogenèse et de l'activation des fibroblastes. Ceci conduit à la réparation du tissu lésé.

e. Le complément

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques thermolabiles dont l'action, complémentaire des anticorps, participe à la réponse immunitaire. Il est activé par les immuns complexes et par certains antigènes (activation quasi-immédiate). Une vingtaine de protéines, produites principalement dans le foie, participent à ce système.

Les effets du complément sont :

- une augmentation de l'inflammation
- la production de facteurs chémotactiques
- la formation de complexes d'attaque des membranes

L'activation du complément est un phénomène très rapide car ses éléments sont préexistants, mais très bref car les formes activées sont très fragiles.

f. La fièvre

La fièvre (ou pyrexie) est l'élévation de la température centrale de l'organisme au-dessus des valeurs normales. Elle est causée par des cytokines « pyrogènes » qui agissent sur l'hypothalamus. Ces cytokines sont produites par les cellules immunocompétentes dans les tissus agressés en réponse à la reconnaissance de certains signaux. Les principales cytokines pyrogènes sont IL-1, IL-6 et TNF α .

La fièvre a un effet microbiostatique (contre les bactéries et les virus) en modifiant l'activité cellulaire et le métabolisme. Cependant, son effet peut devenir délétère pour l'organisme dans certains cas si elle dure trop longtemps.

g. Particularités de la réponse antivirale

L'immunité non spécifique contre les virus fait intervenir, comme pour l'immunité antibactérienne, les barrières mécaniques et physiques, la réaction inflammatoire aiguë et le complément.

L'immunité anti-virale non spécifique fait aussi intervenir les interférons de type I. Ce sont les interférons α , β , ω et τ (cf. tableau 2).

Ces interférons (IFN) sont synthétisés par n'importe quelle cellule de l'organisme lorsqu'elle détecte la présence de matériel génétique étranger dans son cytoplasme. Toutes les cellules possèdent des récepteurs pour les IFN de type I.

Leurs effets sont :

- une production de protéines anti-virales par les cellules voisines, qui deviennent résistantes.
- un blocage des synthèses protéiques de la cellule infectée.

Leur production est très rapide : 4 à 5 jours (contre plus de 10 jours pour la production d'Ig).

| Interférons | Type I (thermorésistant) | type II |
|----------------------|--|---|
| | IFN α , β , τ , ω | IFN γ |
| Cellules sécrétantes | Les cellules infectées (leucocyte, macrophages, fibroblastes, cellules épithéliales) en réponse à une infection virale | lymphocytes T, cellules NK, en réponse à des stimuli antigéniques ou mitotiques |
| Effets : | | |
| Antiviral | +++ | + |
| Immunomodulateur | ++ | ++++ |
| Antiprolifératif | ++ | + |

Tableau 2 : Les différents types d'interférons (*D'après Mihaljevic*)

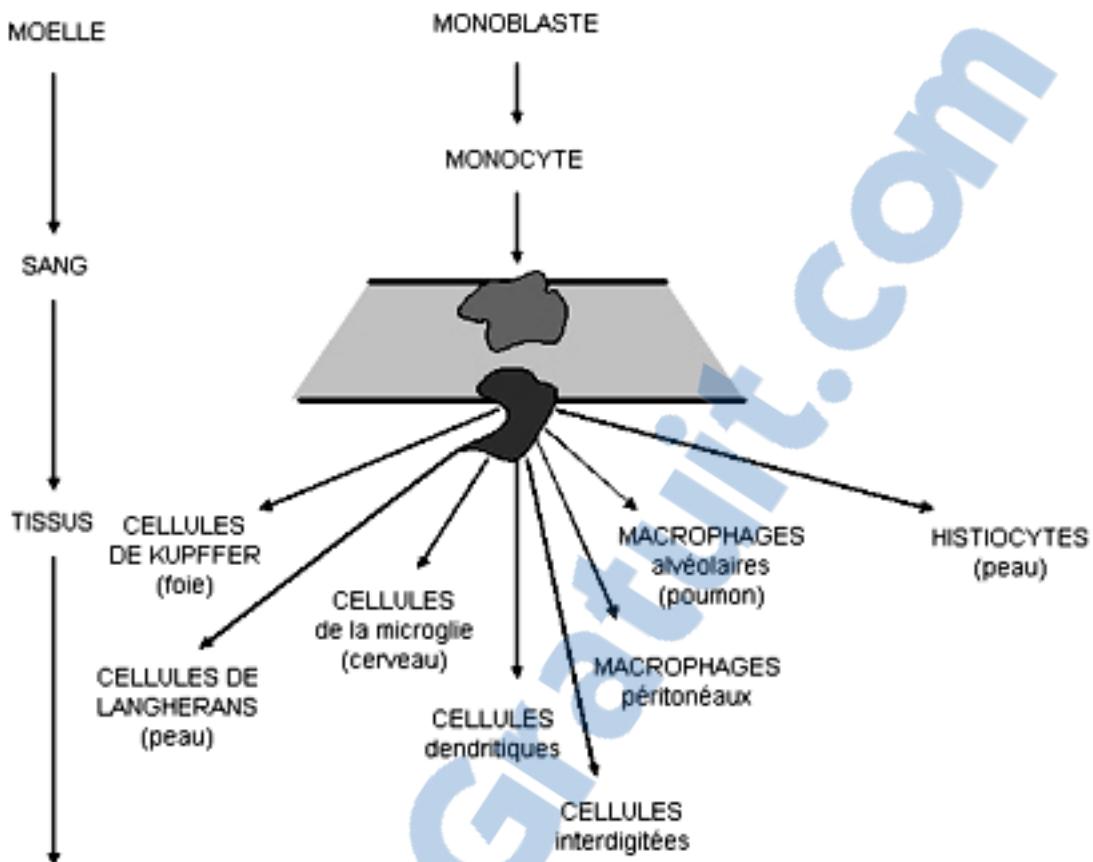
2. L'immunité spécifique

L'immunité spécifique (ou acquise) est constituée par les mécanismes de défense impliquant le système lymphoïde (les lymphocytes), qui sont mis en place en réponse à un ou plusieurs antigènes. Seule une partie des lymphocytes, possédant un récepteur complémentaire des antigènes introduits, intervient dans la réponse, d'où sa spécificité. L'immunité spécifique se caractérise, entre autres mécanismes, par la prolifération des lymphocytes reconnaissant l'antigène (Ag), et par la production d'anticorps. L'immunité spécifique est dotée de mémoire (réponse amplifiée et modifiée au cours des stimulations ultérieures par un même antigène).

Au cours de la réponse spécifique, l'Ag est présenté aux lymphocytes par une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Les CPA sont présentes dans tous les tissus.

Elles peuvent être :

- Des cellules de Langerhans : ces cellules, issues de monocytes (cf. Figure 3) et présentes dans la peau, reconnaissent l'Ag, migrent dans un organe lymphoïde secondaire, et se transforment en cellules interdigitées.
- Des cellules dendritiques : ces cellules, issues de monocytes et présentes dans presque tous les tissus, sont capables de phagocytter des cibles en présence de signaux de danger (bactéries, cellules anormales...) puis de se déplacer vers les organes lymphoïdes pour les présenter aux lymphocytes. Elles sont réparties dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Ces cellules se présentent sous des formes matures ou immatures, selon qu'elles sont ou non stimulées par des cytokines et des signaux « de danger » microbiens. Elles expriment de grandes quantités de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II, et produisent des facteurs chimiotactiques, des cytokines pro-inflammatoires et des cytokines qui orientent la différenciation des lymphocytes.
- Des monocytes ou des macrophages : ils permettent à la fois la phagocytose et la présentation de l'Ag. Les monocytes sont des leucocytes mononucléaires formés dans la moelle osseuse à partir des monoblastes, ils sont présents dans le sang circulant, leur fonction principale est la phagocytose. Ils passent rapidement dans les tissus (par diapédèse) où ils deviennent des macrophages (cf. Figure 3). Les macrophages sont mobiles, capables de produire des protéines anti-microbiennes (lysozymes...), de phagocytter, de produire des cytokines pro-inflammatoires et de présenter l'Ag.



FONCTIONS : défenses bactériennes, antitumorales et présentation de l'antigène

Figure 3 : La lignée monocyttaire
[\(\[http://www.vet-lyon.fr/ens/immuno/imge_immuno/immunite_naturelle.jpg\]\(http://www.vet-lyon.fr/ens/immuno/imge_immuno/immunite_naturelle.jpg\)\)](http://www.vet-lyon.fr/ens/immuno/imge_immuno/immunite_naturelle.jpg)

Les CPA phagocytent les bactéries et présentent l'Ag associé à une molécule du CMH classe II^(27, 117) (les Ag extracellulaires sont associés au CMH classe II, alors que les Ag intracellulaires sont associés au CMH classe I^(123, 124, 132)). Un lymphocyte T (L_T) CD4+ reconnaît le complexe CMH/Ag par son récepteur TCR (cf. Figure 4).

La fixation du L_T à la CPA est consolidée par les interactions entre :

- CD2 (sur le L_T) et LFA3 (sur la CPA)
- LFA1 (sur le L_T) et ICAM (sur la CPA)⁽¹⁰⁷⁾

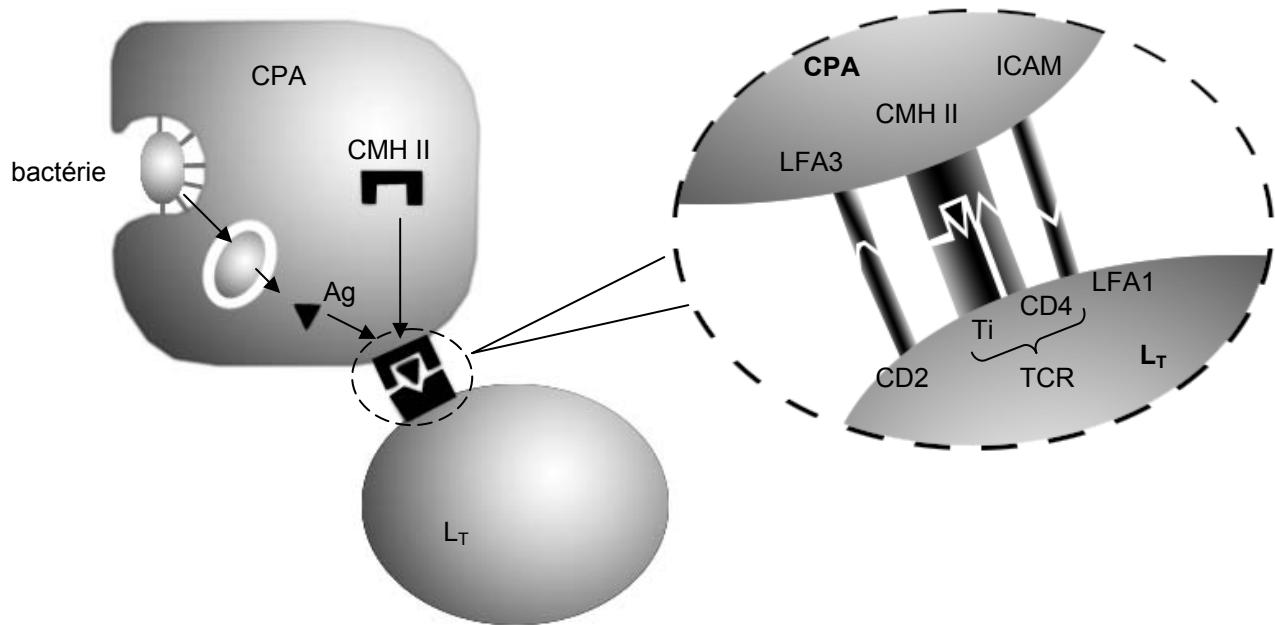


Figure 4 : Présentation de l'antigène aux LT

La réponse qui s'en suit peut être de type Th1, avec intervention des lymphocytes Th1 (T-helper cells type 1, aussi appelés L_{Ta1} pour L_T auxiliaires de type 1), ou Th2, avec intervention des lymphocytes Th2 (T-helper cells type 2, aussi appelés L_{Ta2} pour L_T auxiliaires de type 2).

Les deux mécanismes sont possibles, mais la réponse sera orientée, soit vers une réponse de type Th1, soit vers une réponse de type Th2. Les mécanismes qui permettent d'orienter la réponse ne sont pas encore entièrement connus. Nous savons néanmoins qu'ils font intervenir des récepteurs appelés TLR (Toll Like Receptor). La réponse est orientée, entre autres, en fonction des TLR activés. Les TLR sont des protéines présentes sur la membrane de la CPA, qui sont capables de reconnaître un élément particulier des agents infectieux, et qui vont alors induire la production de certaines cytokines^(106, 149). Voici quelques exemples de TLR et leurs particularités :

- TLR 2 : reconnaît les composants présents surtout sur les Gram +⁽¹⁷⁾
- TLR 3 : reconnaît l'ARN double-brin de certains virus⁽⁵⁾
- TLR 4 : reconnaît les LPS (Gram -)
- TLR 9 : reconnaît dans l'ADN méthylé une séquence spécifique des bactéries intracellulaires
- TLR 5 : reconnaît les flagellines à la surface des Salmonelles⁽⁵⁴⁾

Les TLR activés vont alors provoquer une cascade d'activations qui aboutira à la production de certaines cytokines. Les cytokines sont des protéines impliquées dans la communication des cellules immunocompétentes, la communication s'effectuant entre une cellule productrice de la cytokine et une cellule réceptrice exprimant le récepteur correspondant. Ces cytokines sécrétées par les CPA orienteront soit vers une réponse de type Th1, soit vers une réponse de type Th2^(92, 21, 36, 93, 94). Pour résumer, un composant d'un agent infectieux peut activer un TLR particulier, qui va induire la production de cytokines particulières, provoquant une réponse immunitaire Th1 ou Th2 (cf. Figure 5). Ainsi, le type de réponse (Th1 ou Th2) dépend des cytokines, donc des TLR, et donc de l'agent infectieux. Par exemple, une bactérie intracellulaire est reconnue par TLR 9, qui induit la sécrétion de cytokines particulières orientant vers une réponse de type Th1.

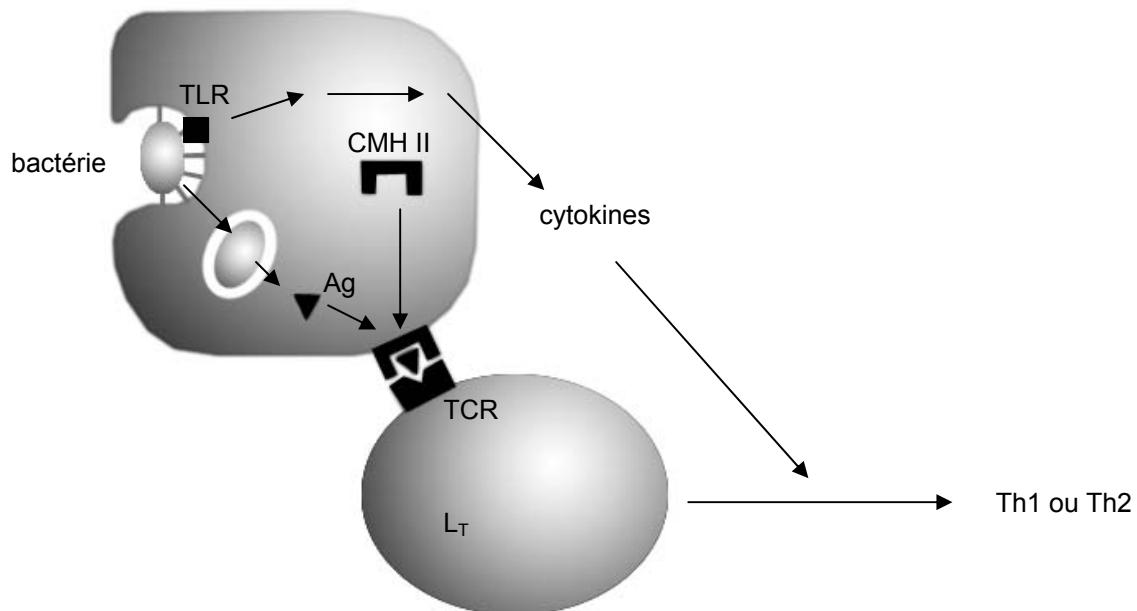


Figure 5 : Les TLR et les cytokines induisent une réponse Th1 ou Th2

Grâce à ce système, la réponse sera le plus souvent orientée Th1 contre une bactérie intracellulaire, et Th2 contre une bactérie extracellulaire.

Ce modèle est en réalité une simplification des mécanismes réellement mis en jeu, car les TLR ne sont pas les seuls facteurs intervenant dans l'orientation de la réponse.

Les principales cytokines spécifiques de la réponse Th1 et celles spécifiques de la réponse Th2 ont été déterminées chez la souris (cf. tableau 3). Il semblerait cependant que la répartition de ces cytokines ne soit pas si stricte chez l'Homme⁽⁷⁵⁾. Cette classification n'a pas été étudiée chez le chat. Nous ne pouvons donc que supposer qu'elle est à peu près identique à celle de la souris.

| | Th1 | Th2 |
|---------------|-----|-----|
| IL-2 | + | - |
| IFN γ | + | - |
| TNF- β | + | - |
| IL-4 | - | + |
| IL-5 | - | + |
| IL-6 | - | + |
| IL-10 | - | + |
| IL-13 | - | + |
| IL-3 | + | + |
| GM-CSF | + | + |
| TNF- α | + | + |

Tableau 3 : Les principales cytokines des réponses Th1 et Th2 chez la souris
(CAVAILLON, J.-M., *Les cytokines*, 2^e édition, p.384)

a. La réponse Th1

La CPA sécrète les cytokines IL-1 et IL-12, qui vont activer la prolifération et la différenciation des L_T qui vont devenir des L_{Ta} de type 1 (cf. Figure 6). Avant qu'ils ne soient différenciés en L_{Ta1} ou en L_{Ta2}, les L_T sont appelés Th0.

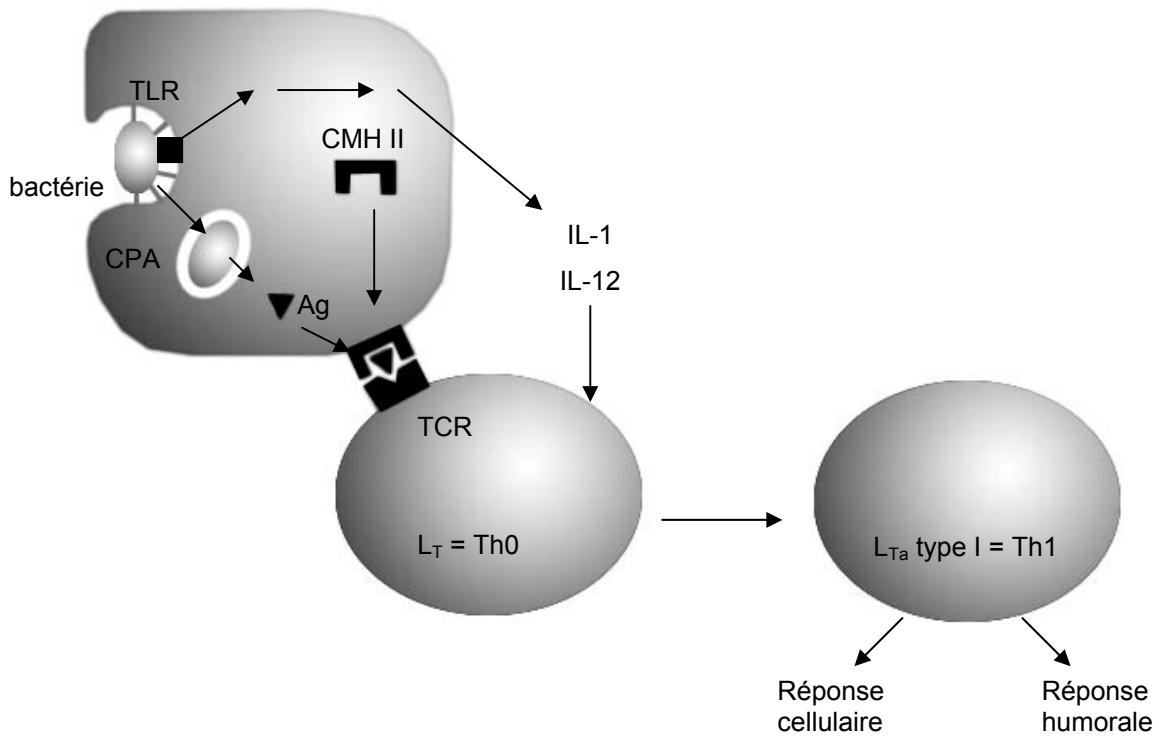


Figure 6 : Différenciation du LT en L_{Ta} de type I

Les L_{Ta} de type I vont alors produire IL-2 et IFN γ qui vont :

- activer les macrophages
- favoriser l'expression du CHM classe I
- activer les L_T cytotoxiques (L_{Tc}) et les « natural killers » (NK)
- favoriser la réponse Th1

Les cytokines qui participent ensuite à la communication entre la CPA et le L_{Ta} sont IL-1, IL-2, IL-12, IFN γ et TNF α .

De leur côté, les L_B détectent l'Ag présenté par les L_{Ta}. Le L_{Ta} sécrète alors IL-6, qui provoque la multiplication et la différenciation des L_B en plasmocytes, lesquels vont à leur tour produire des immunoglobulines (voir plus loin).

La réponse Th1 est donc à la fois humorale et cellulaire. Elle met en jeu les cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IFN γ et TNF α .

b. La réponse Th2

Les L_T vont cette fois-ci se différencier en L_{Ta} de type 2, sous l'influence de IL-4 (cf. Figure 7).

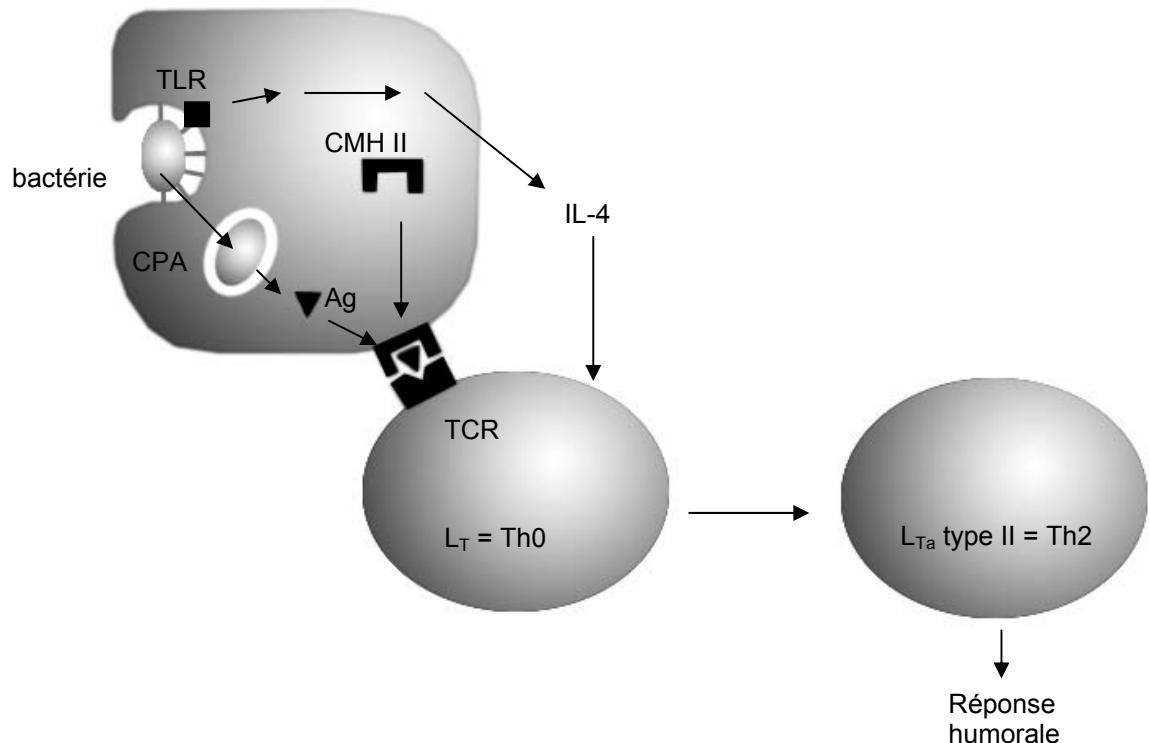


Figure 7 : Différenciation du LT en L_{Ta} de type II

Ces IL-4 vont favoriser la production par les L_{Ta} de IL-4, IL-5 et IL-13, qui vont favoriser la multiplication des L_B ^(4, 56, 102), puis de IL-6 et IL-10, qui favoriseront la différenciation des L_B en plasmocytes ^(98, 138).

La réponse Th2 est donc uniquement humorale. Elle met en jeu les cytokines IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13.

Les plasmocytes issus des réponses Th1 ou Th2 vont produire des immunoglobulines (cf. tableau 4). Ces immunoglobulines (Ig) sont majoritairement des IgM lors d'une réponse primaire, des IgG lors d'une réponse secondaire et des IgA dans les muqueuses.

| | IgM | IgG | IgA | IgE | IgD |
|--|------------------------|---|--|--|---|
| caractéristiques structurales | pentamère (valence 10) | Monomère (valence 2) | monomères ou dimères (valence 2 ou 4) ou forme sécrétatoire= IgAs (dimère+ pièce sécrétatoire) | Monomère (valence 2) | Monomère (valence 2) |
| affinité et spécificité | faible | Forte | Moyenne | Forte | identique à la classe d'Ig sécrétée par le L _B |
| ordre de grandeur de la concentration sérique (chien) | 0,7-2,7 mg/ml | 15-20 mg/ml | 0,2-2,5 mg/ml | <5µg/ml | traces : Ig membranaire non sécrétée |
| distribution principale | Sanguine>tissulaire | sanguine = tissulaire; passage dans le colostrum | sanguine < tissulaire (IgA surtout dans les muqueuses) et sécrétatoire (IgAs dans les sécrétions digestives, pulmonaires, génitales, salive, larmes) | sanguine << tissulaire: les IgE sont des Ig "cytophiles" | Organes lymphoïdes |
| 1/2 vie en jours (stabilité) | 5 | 21 | 6 (Les IgAs sont très résistantes aux variations de pH et aux enzymes digestives) | 2 (fragiles sous forme libre, thermosensibles) | |
| principales fonctions propres (hormis la formation de complexes Ag-Ac) | agglutination | précipitation, neutralisation | neutralisation (IgAs dans les sécrétions) | | |
| capacité à activer le système du complément | +++ (voie classique) | +/-++ (voie classique) variations selon sous-classes | -/+ | - | - |
| capacité à activer les cellules via le R-Fc | -/+ | +/-++ (phagocytose), -/+ (ADCC, dégranulation) variations selon sous-classes | -/+ | +++ (ADCC, dégranulation) | - |
| transmission au nouveau-né (transfert de l'immunité maternelle) | - | +++ (colostrum et lait); passage utérin en fin de gestation chez les primates, carnivores et rongeurs | + (lait: quantité faible ou moyenne selon les espèces) | - | - |

Tableau 4 : Les différentes classes d'immunoglobulines (<http://www.vet-lyon.fr>)

En fait, une grande quantité de cytokines de type Th2 (telles que TGF- β et IL-5) favorisera la commutation isotypique vers la production préférentielle d'IgE, d'IgA ou d'IgG1, alors qu'une grande quantité de cytokines de type Th1 favorisera la production d'IgG2a^(23, 151).

D'un autre côté, les L_B peuvent aussi être activés par une voie L_T-indépendante, dans laquelle les L_B reconnaissent directement l'Ag, sans intervention des L_T. Les plasmocytes issus de cette voie ne peuvent sécréter que des IgM.

Les Ig ainsi sécrétées ont plusieurs rôles (cf. Tableau 5) :

- elles neutralisent les bactéries et les virus : la neutralisation est la capacité d'un anticorps à inhiber l'activité biologique d'un antigène. Elle peut bloquer de nombreuses activités biologiques : la toxicité de différentes molécules (toxines bactériennes...), la pénétration intracellulaire des micro-organismes, l'activité enzymatique... On peut la mesurer en comparant l'activité biologique d'un antigène en présence ou en absence d'anticorps.
- les Ig peuvent dans certains cas agglutiner et/ou précipiter les Ag
- elles interviennent dans l'opsonisation et l'activation des cellules immunocompétentes
- elles interviennent dans l'activation du complément

| Effets biologiques des anticorps | | classes d'Ig concernées | Cellules immunocompétentes impliquées | principal effet biologique |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------------|---|
| fonctions propres des anticorps | Neutralisation | IgG >> IgA | | inhibition de l'activité biologique d'un antigène (toxine...) |
| | Agglutination | IgM > IgA > IgG | | élimination des particules reconnues par la voirie tissulaire |
| | Précipitation | IgG | | élimination des complexes reconnus par la voirie tissulaire |
| fonctions indirectes des anticorps | activation du complément (voie classique) | IgM > IgG | | inflammation et augmentation de l'activité antimicrobienne |
| | activation des cellules immunocompétentes | Opsonisation | IgG > IgA | neutrophiles (IgG, IgA) et monocytes-macrophages (IgG) |
| | | ADCC (= Antibody Dependant Cell Cytotoxicity) | IgG > IgE | Eosinophiles |
| | dégranulation | IgE > IgG | mastocytes et basophiles | Inflammation |

Tableau 5 : Effets biologiques des anticorps (<http://www.vet-lyon.fr>)

c. Particularités de la réponse antivirale

La réponse efficace contre les virus est celle de type Th1 (à la fois cellulaire et humorale). Elle se déroule de la même manière que la réponse Th1 dirigée contre les bactéries intracellulaires.

La réponse est alors à la fois :

- humorale :

Les Ig forment avec les virus libres des immuns complexes (les virus sont neutralisés) qui sont ensuite détruits, soit par opsonisation, soit par le complexe d'attaque des membranes.

Les Ig se fixent aux cellules infectées, qui sont alors phagocytées.

- et cytotoxique :

Les L_{Tc} reconnaissent les Ag portés par les molécules du CMH classe I (ce sont les Ag intracellulaires, contrairement aux Ag extracellulaires qui sont associés aux molécules du CMH classe II). Ces L_{Tc} produisent des perforines et des granzymes qui provoquent l'apoptose des cellules infectées : Les avantages de l'apoptose sont la non-libération du contenu et la destruction du matériel génétique.

II. CARACTERISTIQUES DE LA REPONSE DANS LES MUQUEUSES

1. Organisation du système immunitaire dans les muqueuses

Les muqueuses constituent, comme la peau, une barrière entre l'organisme et le milieu extérieur. Nous allons traiter plus particulièrement des muqueuses digestives.

Les mécanismes non spécifiques de protection des muqueuses digestives sont très développés. Les cellules épithéliales sont liées les unes aux autres de façon imperméable par des jonctions serrées. Ces cellules permettent uniquement le passage des molécules de très faible poids moléculaire. Les macromolécules (aliments non digérés par exemple) et les micro-organismes ne peuvent pas traverser ces jonctions serrées. Seuls les agents pathogènes les mieux adaptés peuvent franchir cette barrière. De plus, il existe une desquamation naturelle permanente de l'épithélium qui permet d'éliminer, grâce au péristaltisme intestinal, les cellules sur lesquelles sont fixés des micro-organismes. En plus de ces facteurs mécaniques, il existe des facteurs de résistance chimique : la muqueuse intestinale est recouverte d'un mucus riche en de nombreuses substances anti-bactériennes, comme les lysozymes ou les défensines. Enfin, la flore résidante exclut les autres micro-organismes et protège le tube digestif de la colonisation par des agents pathogènes.

En plus des barrières non spécifiques, les muqueuses digestives sont équipées d'un système immunitaire spécifique tout à fait particulier, constamment exposé à une quantité importante de micro-organismes et d'antigènes divers. Ce système immunitaire doit être capable de lutter contre l'infection, tout en autorisant l'absorption des nutriments.

Macroscopiquement, le système immunitaire des muqueuses digestives peut être organisé de différentes manières (cf. Tableau 6) : sous des formes localisées (tonsilles, plaques de Peyer...) ou sous une forme diffuse. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses sont appelés MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue).

| Type of lymphoid tissue | Distribution | Characteristics |
|--|---|--|
| Tonsil | Base of tongue, pharynx | Dense aggregation of B-cell follicles and interfollicular T-cell sheets |
| Appendix | Large intestine | Accumulation of B cell follicles in terminal part of cecum |
| Peyer's patches | Intestine | Sites of antigen sampling from gut lumen and induction of immune responses. Expanded role in production of systemic B cells and primary antibody repertoire in some species |
| Bursa of Fabricius | Avian proctodeum | Primary site of B cell differentiation |
| Diffuse lymphoid tissue : Mast cells, intraepithelial T cells, dendritic cells homing to the lamina propria, IgA plasma cells and their precursors | Occur differentially at all mucosal surfaces, mostly within the lamina propria; may develop <i>in situ</i> , be recruited from blood circulation or migrate through lymphatic vessels to the regional lymph nodes | Impart distinctive functional properties to the afferent and efferent arms of mucosal immune responses |

Tableau 6 : Lymphoid tissues found at mucosal surfaces

(W. R. HEIN, *Organization of Mucosal Lymphoid Tissue*, p.3)

Microscopiquement, les formes localisées sont organisées en nodules simples, en dômes ou en complexes lymphoglandulaires (cf. Figure 8). Ces structures microscopiques sont elles-mêmes composées de deux unités structurales : des follicules à L_B , et des plages inter- ou parafolliculaires à L_T .

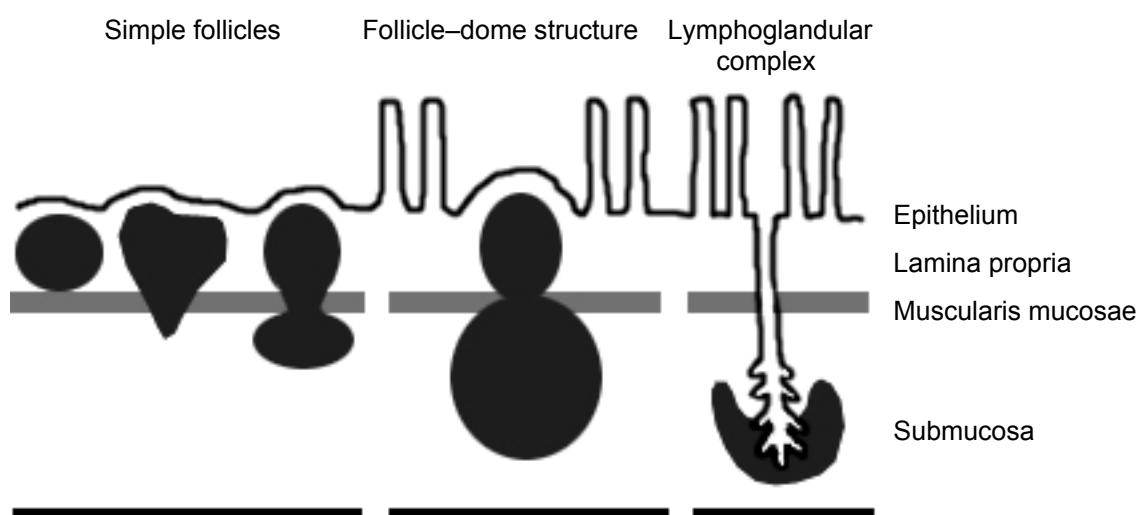


Figure 8 : Microscopic organization of MALT

(W. R. HEIN, *Organization of Mucosal Lymphoid Tissue*, p.4)

Les formes diffuses sont, quant à elles, composées de L_B , de L_T , de mastocytes, de granulocytes et de cellules dendritiques dispersées dans la muqueuse. Certaines cellules sont insérées entre les cellules épithéliales de la muqueuse, les autres sont réparties dans la lamina propria.

Les photos 1 et 2 représentent des coupes histologiques de plaques de Peyer et de tonsilles palatines chez l'Homme.

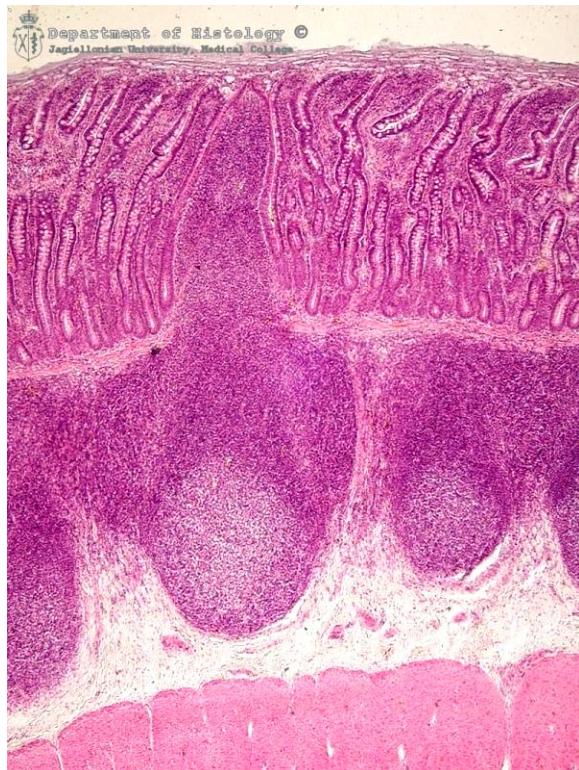


Photo 1 : Coupe histologique d'iléon humain au niveau de plaques de Peyer
[\(www.histologia.cm-uj.krakow.pl/Cewa_pok/Peyer.jpg\)](http://www.histologia.cm-uj.krakow.pl/Cewa_pok/Peyer.jpg)



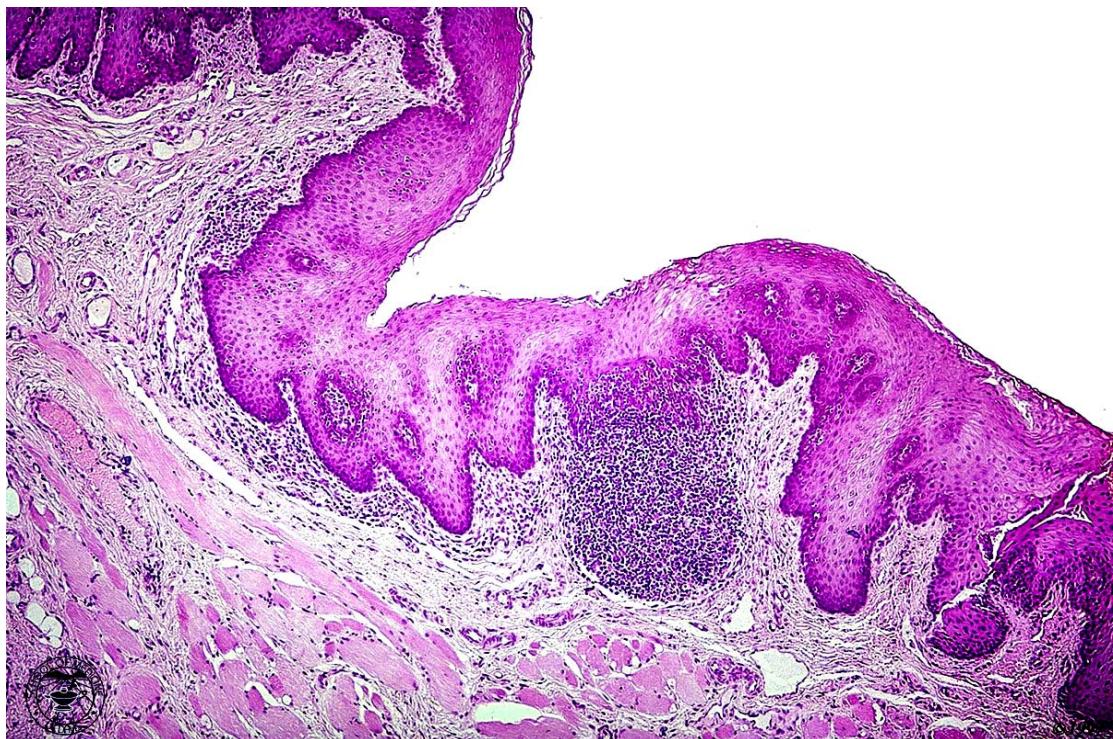


Photo 2 : Coupe histologique de tonsilles palatines chez l'Homme

(<http://medocs.ucdavis.edu/cha/402/PIX/L124/L124003.jpg>)

Les formations lymphoïdes présentes dans la cavité buccale sont les tonsilles. Chez le chat, on distingue les tonsilles pharyngiennes, les tonsilles palatines, les tonsilles para-épiglottiques et les tonsilles linguales (cf. Figure 9). Ces tonsilles sont diffuses et peu visibles, à l'exception des tonsilles palatines.

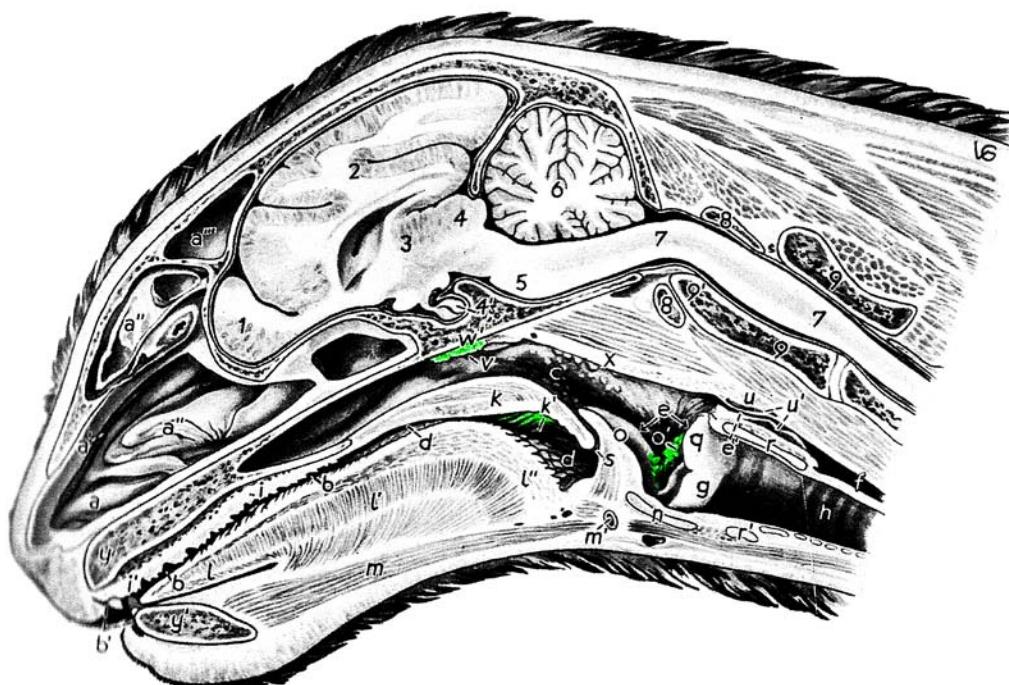


Figure 9 : Sagittal section through the head of a cat.

(R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle, *The viscera of the domestic mammals*, p.45)

a-a'' Right nasal cavity, exposed by the removal of the nasal septum; a Ventral nasal concha; a' Dorsal nasal concha; a'' Ethmoid conchae; a''' Frontal sinus, with septum of the frontal sinus in the cat; b Oral cavity proper; b' Vestibule; c Nasopharynx; d Oropharynx; e, e' Laryngopharynx; f Esophagus; g Larynx; h Trachea; i Hard palate; i' Incisive papilla; k Soft palate; k' Palatine tonsil; l Apex, l' body, l'' root of tongue; m Geniohyoideus; m' Basihyoid; n Thyroid cartilage; o Epiglottis; o' Aryepiglottic fold with paraepiglottic tonsil; q Arytenoid cartilage; r, r' Cricoid cartilage; s Free border of soft palate; u Cricopharyngeus; u' Venous plexus; v Pharyngeal opening of auditory tube; w' Pharyngeal tonsil; x Pharyngeal raphe; y Alveolar process of incisive bone; y' Incisive par of mandible; z Nasal plate

2. La réponse immunitaire normale

Les MALT sont les sites d'induction de la réponse immunitaire dans les muqueuses. L'épithélium de ces tissus contient des cellules M (pour « microfold ») qui assurent la transcytose des particules non digérées. Dans les formations lymphoïdes situées sous les cellules M, ces particules sont phagocytées par des macrophages. Ceux-ci présentent alors les antigènes aux lymphocytes B et T par l'intermédiaire du CMH classe II. Les CPA, les L_T et les L_B activés migrent ensuite vers les nœuds lymphatiques puis retournent spécifiquement dans les tissus où ils ont été activés (cf. Figure 10).

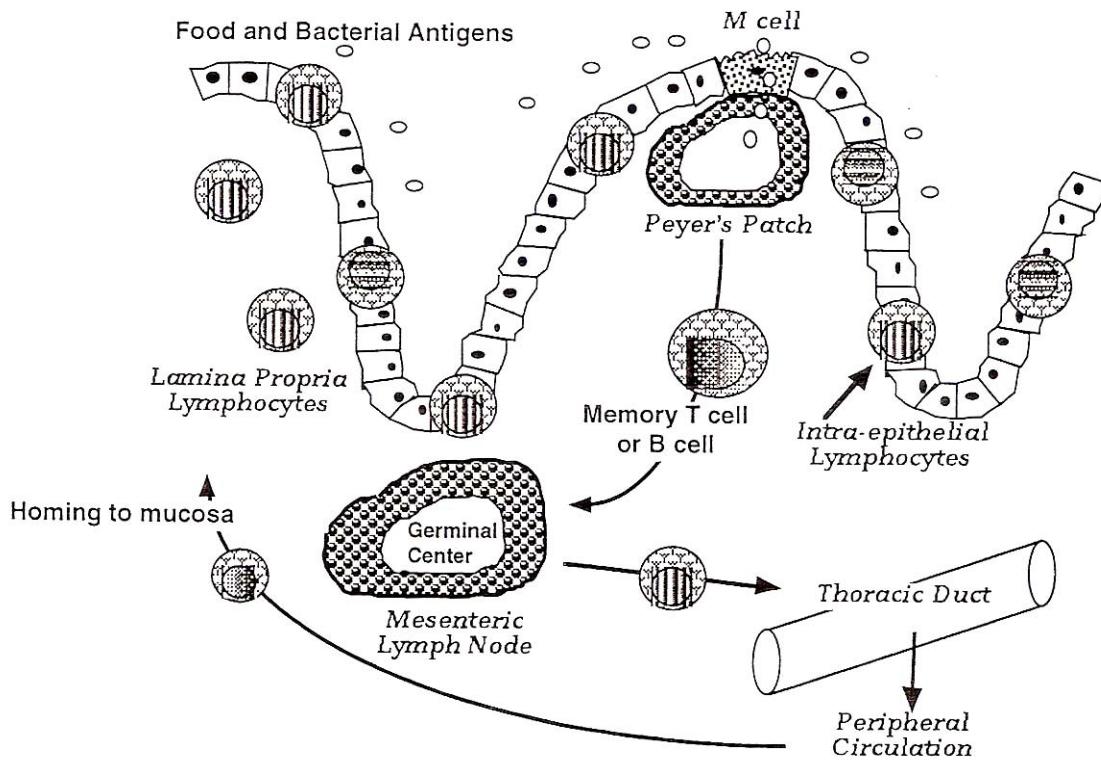


Figure 10 : Gastrointestinal immune system (MARIA, T., 1996, Regulation of immune responses of the intestinal mucosa, Critical Reviews in Immunology, 16, p.278)

La réponse qui est mise en place est de type Th2. Elle aboutit à la production d'immunoglobulines, 70 à 90% d'entre elles étant des IgA^(9, 15, 128). Les IgA sont des immunoglobulines dimériques. Après avoir été sécrétées par les plasmocytes, elles se fixent aux pIgR (polymeric immunoglobulin receptor) au pôle basal des cellules épithéliales de la muqueuse⁽⁹⁵⁾. Elles sont alors transportées dans ces cellules pour être relâchées à la surface des muqueuses, où elles peuvent neutraliser les bactéries et les virus⁽⁶⁾. Mais elles peuvent aussi bien neutraliser une bactérie directement dans la lamina propria, et l'évacuer en traversant l'épithélium^(64, 65). Elles peuvent aussi neutraliser des particules virales dans une cellule infectée, et ainsi empêcher la réplication de virus (cf. Figure 11).

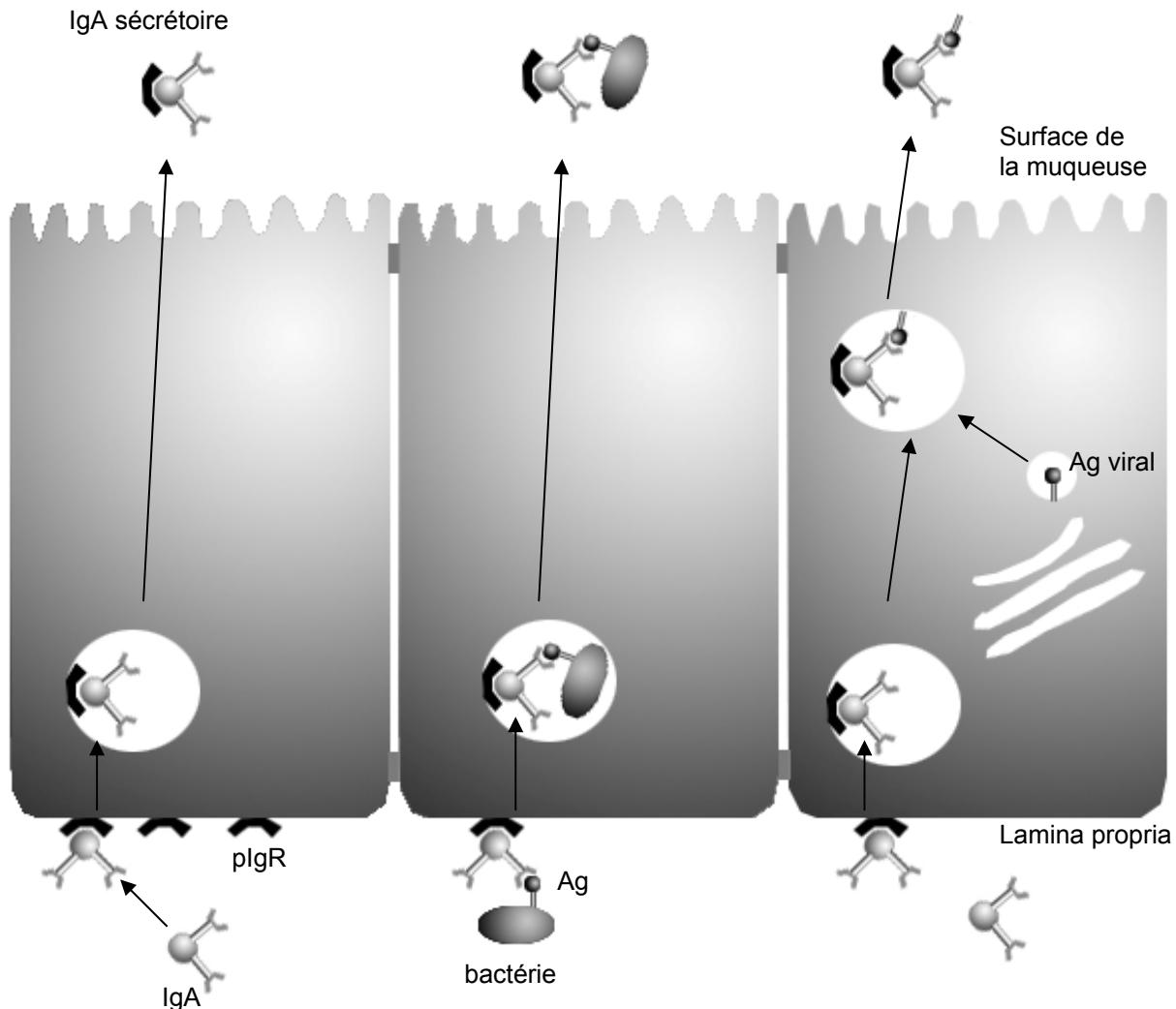


Figure 11 : Les différents modes d'action des IgA

Les IgA peuvent agir de différentes manières :

- Elles peuvent agglutiner les micro-organismes, interférer avec leurs flagelles, empêcher les interactions entre leurs adhésines et les récepteurs à la surface des cellules épithéliales^(84, 131, 147).
- Elles peuvent inhiber les toxines bactériennes^(25, 26, 41).
- Elles peuvent bloquer les mécanismes de fixation, pénétration et réPLICATION des virus^(7, 104, 105).

Il est intéressant de noter que les IgA sont capables d'agir à l'intérieur des cellules (contre les virus)^(82, 83). Dans les chapitres précédents, nous avons vu que la réponse adaptée contre des agents intracellulaires était de type Th1, faisant intervenir l'immunité à médiation cellulaire, car, d'une manière générale, les Ig

intervenant dans la réponse de type Th2 sont inefficaces contre les agents intracellulaires. Tout ceci n'est pas valable au niveau des muqueuses, où les IgA sont capables d'intervenir à l'intérieur des cellules.

C'est pour cela que, dans les muqueuses, la réponse de type Th2 est efficace, aussi bien contre les agents extracellulaires que contre les agents intracellulaires.

La réponse immunitaire de type Th1, quant à elle, fait intervenir des mécanismes cytotoxiques. Elle serait donc délétère dans les muqueuses, car elle peut provoquer la destruction de l'épithélium mucosal.

3. Le phénomène de tolérance

Si le système immunitaire des muqueuses doit s'opposer à l'infection par les agents pathogènes, il doit également tolérer la présence de la flore banale du tractus digestif et des particules alimentaires, afin d'éviter une inflammation permanente des muqueuses digestives.

Les mécanismes permettant cette tolérance ne sont pas totalement connus. Certains L_T CD8+ ou CD4+, appelés « L_T suppresseurs » ou « L_T régulateurs » (L_{Treg}) en seraient responsables ^(19, 96, 115, 141). On connaît actuellement trois classes de L_{Treg} : Les Th3, les Tr1 et les L_TCD₄⁺CD₂₅⁺ (ces derniers sont les plus connus) ^(19, 44, 114). Lorsque que les muqueuses digestives sont exposées de façon prolongée à un antigène, ces L_{Treg} sont capables d'empêcher la mise en place d'une réaction inflammatoire vis-à-vis de celui-ci dans l'ensemble de l'organisme ⁽²⁰⁾.

La tolérance peut être transmise d'un individu à l'autre en transférant ces L_{Treg}. Ceci prouve que ce sont bien ces cellules qui en sont responsables. Elles agiraient en sécrétant certaines cytokines, telles que IL-10, IL-4 et TGF-β ^(19, 74). Ces dernières permettraient de réguler la réponse immunitaire, en inhibant soit la réponse Th1 (grâce à IL-10, inhibiteur de la production de IL-12 ⁽⁸⁶⁾), soit les deux réponses Th1 et Th2. Des études ont montré que les L_{Treg} inhibaient la réponse Th1 lorsqu'ils étaient exposés à une faible dose d'Ag, et les deux réponses Th1 et Th2 lorsqu'ils étaient exposés à une dose d'Ag plus forte ^(11, 37, 99, 136, 140, 150).

Grâce à leur rôle régulateur des réponses immunitaires, il est possible que les L_{Treg} puissent être utilisés dans la prévention ou le traitement de maladies à médiation

immune, telles que les allergies, les maladies auto-immunes, ou les inflammations induites lors de transplantations^(3, 38, 74, 126, 153).

4. Les réponses immunitaires inadaptées

a. La réponse de type Th1

Nous avons vu que la réponse la plus adaptée est :

- Th1 hors des muqueuses contre les virus et les bactéries intracellulaires
- Th2 contre les agents extracellulaires
- Th2 dans les muqueuses

Dans une muqueuse normale et contre la plupart des virus, une réponse de type Th1 sera cependant possible, à condition qu'elle soit assez rapide pour neutraliser les virus avant de détruire l'épithélium mucosal. Mais contre d'autres virus, plus résistants, cette réponse serait inadaptée : la destruction de l'épithélium, exposant la muqueuse à une quantité toujours plus importante d'antigènes, exacerberait la réponse immunitaire. C'est un cercle vicieux qui se mettrait en place.

De plus, l'IFN- γ , qui intervient lors de la réponse de type Th1, serait directement responsable d'une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées entre les cellules épithéliales^(1, 77). Ceci agraverait l'exposition de la muqueuse aux antigènes.

b. L'intervention d'immunoglobulines pro-inflammatoires

Les IgA sont incapables d'activer le complément. Elles ne favorisent donc pas l'inflammation, ce sont des immunoglobulines non inflammatoires⁽¹²⁾. C'est en partie pour cela qu'une muqueuse normale ne présente pas d'inflammation malgré son exposition constante aux antigènes.

Les IgM, les IgG et les IgE sont des immunoglobulines pro-inflammatoires. Les IgM et les IgG sont capables d'activer le complément, qui attire sur le site de l'infection

des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Les IgE n'activent pas le complément, mais sont responsables de la dégranulation des mastocytes. Lorsque les immunoglobulines pro-inflammatoires sont majoritairement présentes dans les muqueuses, elles provoquent une inflammation, caractérisée par l'augmentation de la perméabilité intercellulaire, la colonisation par des leucocytes, leur dégranulation, des phénomènes de cytotoxicité, et une altération de l'épithélium mucosal⁽¹⁴⁾. C'est le cas par exemple dans les lésions de maladie parodontale, dans lesquelles a été montrée la présence d'une grande quantité d'IgG, d'IgM, et de molécules du complément⁽¹⁰¹⁾.

Dans une muqueuse normale, les réponses immunitaires, de type Th2, aboutissent à la production d'IgA majoritairement. Ces IgA, en se fixant sur les Ag, entrent en compétition avec les autres Ig, en particulier avec les IgG. Ces derniers sont alors incapables d'activer le complément.

Une réponse immunitaire anormale peut être rencontrée chez les individus ayant une déficience en IgA⁽¹⁰⁰⁾. Cette déficience autorise le passage dans la lamina propria d'une quantité importante d'antigènes, qui interagissent avec les IgG, provoquant l'activation du complément, et une réaction inflammatoire responsable de l'altération des muqueuses. Ces individus peuvent être sujets à des infections respiratoires excessives, des désordres intestinaux, des allergies ou des maladies auto-immunes⁽⁴⁶⁾.

Dans une muqueuse normale, seules les IgA et les IgM sont capables de traverser l'épithélium mucosal. Il est donc possible de les retrouver dans les sécrétions mucosales, telles que la salive. Par contre, les IgG ne peuvent traverser l'épithélium que lorsque celui-ci est altéré, ou en cas d'inflammation. Dans le cas d'une déficience en IgA, il sera donc possible de trouver des IgG dans les sécrétions des muqueuses réactives.

Dans le cas particulier où la déficience en IgA conduit à l'activation des IgE, ceux-ci induisent la libération d'histamine, de dérivé de l'acide arachidonique, et de certaines cytokines. Il s'ensuit une réaction allergique de type HS-1 (hypersensibilité de type I).

Un défaut d'IgA peut également être rencontré dans les muqueuses lorsqu'une réponse de type Th1 est mise en place, car celle-ci conduit principalement à la production d'IgG, et non d'IgA. Dans la maladie de Crohn par exemple, les lésions contiennent des cytokines de type Th1 (IL-2, IL-12 et IFN- γ), ainsi qu'une quantité

importante d'IgG et d'IgM⁽⁹⁷⁾. La réponse immunitaire inadaptée est alors responsable de la maladie.

c. L'intolérance vis-à-vis d'antigènes non pathogènes

L'absence de tolérance vis-à-vis d'antigènes non pathogènes et présents pendant une période relativement longue laisse se mettre en place une réaction inflammatoire chronique responsable de l'altération de la muqueuse, comme nous l'avons vu plus haut.

Chez l'Homme par exemple, dans les pays développés, où certains antigènes sont peu communs, une réponse immunitaire inappropriée dirigée contre des antigènes alimentaires (gluten de blé dans la maladie cœliaque) ou des antigènes inconnus (dans la maladie de Crohn ou la stomatite aphteuse récurrente) provoque des destructions tissulaires chroniques.

Dans les lésions de stomatite aphteuse récurrente par exemple, il a été montré que la quantité de $T_{CD4^+CD25^+}$ était basse, avec une prédominance de cytokines de type Th1⁽⁷³⁾.

III. LA STOMATITE LYMPHOPLASMOCYTAIRE FELINE

1. Epidémiologie

Bien que la stomatite lymphoplasmocytaire féline puisse toucher tous les chats, certaines races paraissent être plus touchées que les autres : siamois, abyssins, persans, himalayans⁽³³⁾.

2. Signes cliniques

On peut constater des difficultés à s'alimenter, une perte d'appétit, une perte de poids, un ptyalisme hémorragique, un pelage mal toiletté, de l'halitose, des signes de douleur, et moins fréquemment un état corporel médiocre, une adénomégalie mandibulaire ou une déshydratation. Ces signes ne sont pas constants.

La bouche présente une inflammation plus ou moins ulcéreuse. Dans les cas les plus sévères, les tissus peuvent saigner spontanément.

La dentition est éventuellement normale, ou présente des signes de récession gingivale significative et de mobilité dentaire, qui sont indicateurs d'une fonte marquée de l'os alvéolaire. Parfois on peut constater une résorption dentaire externe ou une résorption dentaire interne (qui se traduit par une décoloration rose de la couronne). Parfois la résorption dentaire n'est visible qu'à la radiographie.

3. Lésions

On observe une inflammation qui affecte une ou plusieurs régions de la bouche, à des stades plus ou moins avancés⁽³⁹⁾. Les stades les plus graves sont douloureux.

Il peut s'agir d'inflammations de la muqueuse :

- du palais et/ou de la base de la langue (palato glossite, cas le plus fréquent)
- des gencives (gingivite)
- du parodonte (parodontite)
- des joues, des babines et du vestibule oral (bucco stomatites)

- de l'espace compris entre les piliers du pharynx (plis palato glosses), les fosses pharyngées et les loges amygdaliennes. Ces stomatites sont regroupées sous le terme de « stomatites caudales » (cf. Photos 3 et 4).

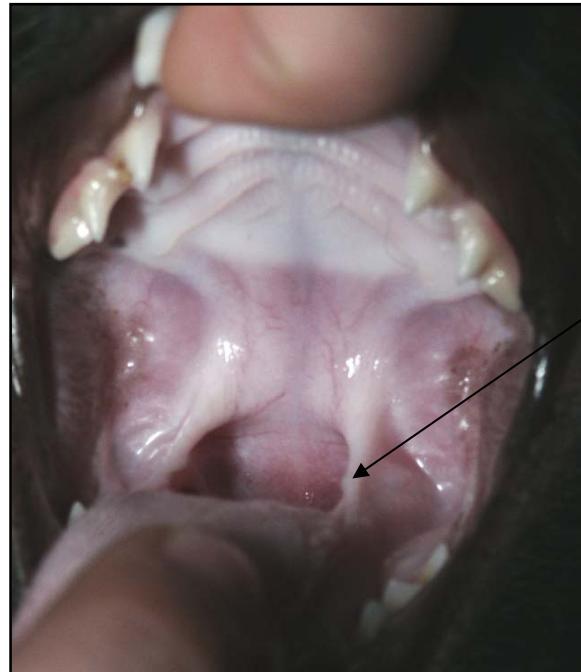


Photo 3 : Plis palato glosses non inflammatoires (G. Camy)



Photo 4 : Stomatite caudale (G. Camy)

Ces lésions peuvent éventuellement présenter un aspect ulcérotif et/ou hyperplasique (cf. Photos 5, 6, 7, 8, 9 et 10). Le caractère hyperplasique est fréquemment rencontré chez les jeunes chats, en début d'évolution : on parle alors de gingivite hyperplasique juvénile, qui est de plus en plus considérée comme une forme particulière de la maladie (cf. Photos 8, 9 et 10).



Photo 5 : Lésions de gingivite et bucco-stomatite avec extension à la commissure des lèvres (G. Camy)



Photo 6 : Gingivite ulcéратive en regard d'une prémolaire (G. Camy)

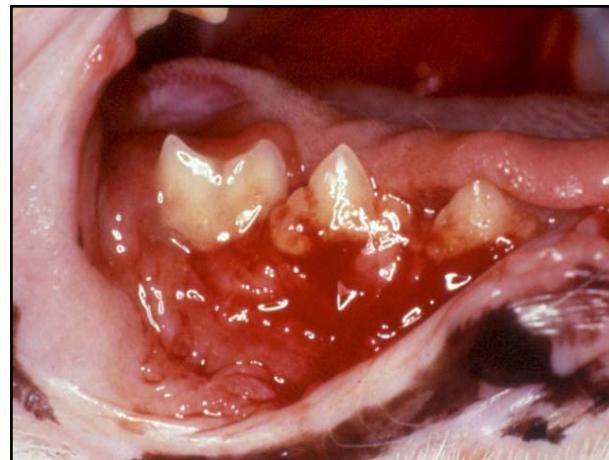


Photo 7 : Gingivite ulcéратive sévère, extensive à la face interne de la lèvre (G. Camy)



Photo 8 : Gingivite hyperplasique juvénile (G. Camy)



Photo 9 : Gingivite hyperplasique juvénile (*P. Hennet*)



Photo 10 : Gingivite hyperplasique juvénile (*G. Camy*)

Afin de classer les lésions selon leur gravité, un système de « scoring » a été proposé par Collin Harvey :

- score 1 : Lésions rose foncé entourées d'une muqueuse orale normale, pas d'ulcère, pas de granulation.
- score 2 : Lésions distinctement plus rouges que la muqueuse qui les entoure, mais avec un épithélium intact (pas d'ulcération, de granulation, de saignement).
- score 3 : Aires d'ulcération ou de granulation intéressant une partie des lésions de stomatite. Pas de saignement spontané, mais saigne au toucher.
- score 4 : Saignement spontané.

De plus, la description des lésions peut être précisée par leur surface : pour cela, il est possible de photographier la cavité buccale, puis tracer les contours des lésions grâce à un logiciel de retouche d'images, permettant de comparer les surfaces lésionnelles avant et après traitement (cf. Photos 11 et 12). Le logiciel sera éventuellement capable de calculer le nombre de pixels à l'intérieur des zones délimitées, afin d'obtenir un résultat quantitatif précis. Il faudra, pour pouvoir comparer plusieurs photos :

- avoir pris soin de photographier la cavité buccale toujours du même point de vue (même direction, même distance, même focale et même zoom), grâce à des repères anatomiques
- et utiliser un appareil ayant toujours la même résolution.

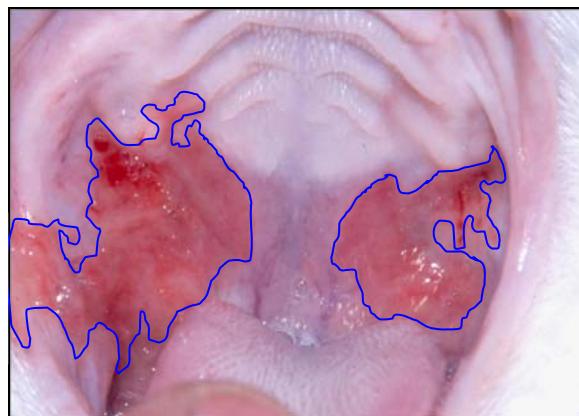


Photo 11 : Détermination de la surface lésionnelle avant traitement (G. Camy)

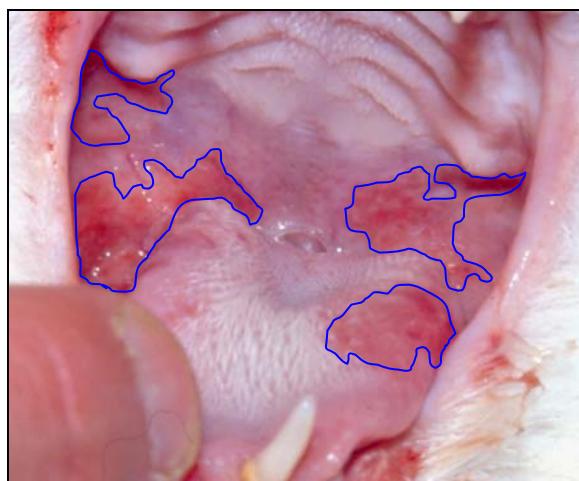


Photo 12 : Détermination de la surface lésionnelle après traitement (G. Camy)

Les nombreuses formes lésionnelles que l'on peut observer ont été jusqu'ici considérées comme faisant partie de la même pathologie. Or, on pourrait envisager que ces différentes formes correspondent à des mécanismes différents, voire à des étiologies différentes. Parmi les études qui ont été menées à ce jour à propos de la stomatite lymphoplasmocytaire féline, très peu ont tenu compte des formes lésionnelles présentées par les chats utilisés. Ceci pourrait expliquer certains résultats incohérents ou contradictoires, rendant très difficile, voire impossible, l'établissement du mécanisme pathologique. Il serait donc judicieux, au cours des études à venir, d'utiliser une seule forme lésionnelle pour chaque étude.

4. Hématologie

On peut observer, de façon inconstante, une leucocytose, une neutrophilie, une monocytose, une éosinophilie et une lymphopénie^(63, 146).

5. Histologie

Les lésions histologiques sont caractérisées par une hyperplasie épithéliale, souvent accompagnée d'ulcérations, avec un infiltrat de cellules inflammatoires : des neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes (proportionnels à la gravité des lésions) et des plasmocytes⁽⁶³⁾.

6. La réponse immunitaire induite

a. Les cytokines

En 1999, Harley a étudié l'expression des ARNm codant pour certaines cytokines à l'intérieur de lésions de stomatite lymphoplasmocytaire féline⁽⁴⁸⁾. Les cytokines dont les ARNm ont été dosés étaient IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 et IFN γ . Dans cette étude, 30 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire ont été utilisés, ainsi que 11 chats n'ayant jamais eu de signe de stomatite lymphoplasmocytaire. Chez chacun

de ces chats, les ARNm des cytokines précédemment citées ont été dosés dans des biopsies de lésions (ou de muqueuse buccale saine chez les chats sains), et une note représentant l'importance des lésions leur a été attribuée (par un scoring des lésions, du même type que celui que nous avons vu plus haut). Ainsi, parmi les chats malades, deux étaient de grade 0, cinq de grade 1, trois de grade 2, et vingt de grade 3.

D'après les résultats :

- IFN γ , IL-2, IL-12, IL-6 et IL-10 sont présents, de façon toujours augmentée par rapport aux chats sains
- IL-4 n'est pas toujours augmentée. Elle l'est surtout dans les stades avancés.
- IL-5 n'est pas augmentée (on n'en détecte pas, comme chez les chats sains).

b. Les immunoglobulines

Une hypergammaglobulinémie est fréquemment rencontrée (cf. Figure 12) ^(63, 146).

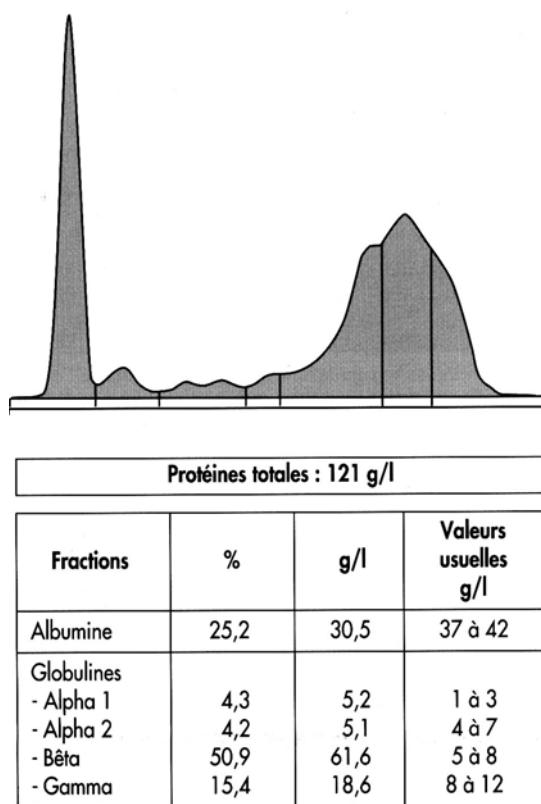


Figure 12 : Protidogramme d'un chat atteint de stomatite lymphoplasmocytaire
(d'après Blaizot et Chaudieu)

En 2003, Harley a mesuré les concentrations en IgG, IgM et IgA dans le plasma et dans la salive de 30 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline et de 32 chats sains⁽⁵⁰⁾. Un index représentant la gravité des lésions a été attribué à chaque chat malade. Les résultats de cette étude ont révélé que lors de stomatite lymphoplasmocytaire, et quelle que soit la gravité des lésions :

- Les IgG, IgM et IgA sont augmentées dans le sang.
- Les IgG et IgM sont augmentées dans la salive, surtout les IgG (90% des cellules plasmatiques dans les lésions produisent des IgG).
- Par contre, les IgA sont diminuées dans la salive.

Dans les lésions de stomatite lymphoplasmocytaire féline, les L_T CD8+ (qui deviennent des L_{Tc} une fois activés) sont plus nombreux que les L_T CD4+ (i.e. les L_{Ta})⁽⁴⁹⁾. La réponse paraît donc être de type Th1.

Peu d'études ont été menées pour connaître la spécificité (bactéries, virus...) des Ig présentes dans les lésions de stomatite lymphoplasmocytaire féline. Seules les Ig dirigées contre quelques espèces bactériennes ont été recherchées (voir chapitre suivant).

IV. ETIOLOGIE ET MECANISME : HYPOTHESES

1. Les bactéries parodontales

Les bactéries que l'on peut isoler des prélèvements gingivaux de chats atteints de stomatites lymphoplasmocytaires sont très comparables, à la fois en types et en proportions, aux colonies que l'on rencontre lors de gingivites et de parodontites chez l'Homme et chez le chien^(76, 79). Aucune bactérie particulière ne différencie les chats malades des chats sains. Cependant, des études comparant les anticorps dirigés contre ces bactéries, dans le sérum de chats sains et dans celui de chats malades, montrent que les chats atteints ont une concentration plus élevée en anticorps dirigés contre certaines bactéries telles que *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas sp.* ou *Staphylococcus intermedius*.

Néanmoins, il est difficile de savoir si les bactéries sont responsables de la stomatite, ou du moins si elles la favorisent, ou si c'est la défaillance immunitaire observée lors de stomatite lymphoplasmocytaire qui favorise la multiplication des bactéries. Si certains pensent que les bactéries jouent un rôle secondaire dans la pathogénie, d'autres voient plutôt la stomatite comme la manifestation d'une réponse inadaptée (déficiente ou excessive) vis-à-vis de la plaque dentaire. Cette dernière hypothèse pourrait expliquer les évolutions favorables parfois observées lors de traitements par extractions dentaires.

2. L'intervention des virus

Chez le chat, les lésions buccales peuvent être associées à deux types de virus : les rétrovirus (FeLV et FIV) et les virus respiratoires (calicivirus et herpèsvirus).

a. Les rétrovirus (FeLV et FIV)

Le virus leucémogène félin (FeLV) appartient à la famille des Retroviridae (capables de fabriquer, sous forme d'ADN, des copies de l'ARN génomique viral grâce à la transcriptase inverse), et à la sous-famille des Oncornavirus (caractérisés par leur pouvoir oncogène). Ce virus est une cause fréquente d'immunodépression

chez le chat. Cette immunodépression est due à une diminution de la multiplication des lymphocytes, une réduction de l'activité des L_{Ta} (en inhibant la production d'IL-2), et une diminution de l'activité du complément. Le FeLV est également à l'origine d'une hypomobilité des polynucléaires neutrophiles⁽¹⁰³⁾. Les effets immunosupresseurs varient en fonction de la souche virale, de la voie de pénétration, de la dose inoculée et de l'âge de l'animal⁽⁷²⁾. Il est à noter que des leucopénies cycliques ou chroniques ont été observées chez des chats FeLV-positifs⁽³⁵⁾.

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) appartient également à la famille des Retroviridae. Il est inclus dans la sous-famille des Lentivirus, ainsi nommés en raison de l'évolution particulièrement lente des infections qu'ils génèrent. Il provoque chez le chat un syndrome d'immunodéficience acquise dont la pathogénie est similaire à celle du HIV chez l'Homme. Les chats atteints de maladie clinique subissent une immunodépression cellulaire et humorale liée à une neutropénie (affectant l'immunité cellulaire), et surtout à une chute importante du nombre de L_{Ta} (avec une inversion du rapport L_{Ta}/L_{Tc}) et à une chute de l'immunité humorale, malgré une hypergammaglobulinémie (chez un tiers des chats FIV-positifs)⁽⁴⁵⁾, comme lors du SIDA chez l'Homme.

Les rétrovirus étant responsables d'une immunodéficience, ils favorisent le développement de surinfections buccales, et donc de stomatites. La stomatite est d'ailleurs la maladie chronique la plus souvent associée au FIV⁽¹²²⁾.

En 1989, Knowles a étudié la prévalence du FIV et du FeLV chez des chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire⁽⁷⁰⁾. Dans cette étude, 56 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline ont été utilisés. Le FIV a été testé dans leur sérum par immunofluorescence, puis confirmé par Western blot. Le FeLV a été testé avec un kit ELISA puis confirmé par isolation du virus. Les résultats ont montré que :

- 73% de ces chats étaient infectés par le FIV, alors que seuls 28% des 29 chats sains utilisés comme contrôle étaient infectés.
- 10% de ces chats étaient infectés par le FeLV, alors que 7% des 29 chats sains utilisés comme contrôle étaient infectés.

Les chats atteints de stomatites lymphoplasmocytaires paraissent donc être plus infectés que les autres par le FIV. Par contre, il ne paraît y avoir aucune relation entre le FeLV et la stomatite lymphoplasmocytaire.

b. L'herpèsvirus félin (HV1)

L'herpèsvirus félin (HV1) appartient à la famille des Herpesviridae. Il est responsable d'un syndrome coryza caractérisé par des éternuements, un jetage purulent, une conjonctivite purulente, d'ulcères cornéens et de lésions linguales.

Une étude rétrospective de Harbour n'a montré aucune corrélation entre HV1 et la stomatite lymphoplasmocytaire⁽⁴⁷⁾. En effet, sur 412 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaires entre 1980 et 1989, aucun n'était porteur de HV1.

c. Le calicivirus félin (FCV)

Le calicivirus félin (FCV) appartient à la famille des Picornaviridae. Comme de nombreux autres virus à ARN, le FCV doit être considéré comme un virus à fort potentiel de variabilité antigénique. Si la maladie est généralement peu grave et d'évolution spontanément favorable, elle peut être dramatique dans des contextes tels que les élevages ou les collectivités de chats. En outre, l'infection est susceptible de se pérenniser et de donner lieu à des affections chroniques ou récidivantes.

Les chatons nés de mères porteuses sont apparemment infectés à l'âge de quelques semaines, alors même que l'immunité maternelle est encore présente ; ces chatons ne montrent pas de signes d'infection. Les chatons issus de mères non malades sont probablement infectés après le sevrage par ingestion ou inhalation de virus présents dans la salive, les excrétions ou sécrétions des animaux (urine, féces, jetage, épiphora). Etant donnée l'existence de nombreux variants antigéniques, des infections répétées se produisent probablement tout au long de la vie. Les vaccins vivants atténués sont peut-être une autre source d'exposition.

Le FCV est présent de façon asymptomatique chez une grande partie de la population féline : dans l'étude de Knowles (1989), parmi les 159 chats sains testés, 44 étaient infectés par le FCV, soit 28%⁽⁷⁰⁾.

Classiquement, le FCV est responsable d'un syndrome coryza incluant de la fièvre, une conjonctivite, une rhinite et une stomatite^(10, 24, 40, 108). Mais certaines souches, probablement plus virulentes, pourraient provoquer une atteinte cutanéo-muqueuse, provoquant à la fois des lésions buccales et des lésions cutanées sur les pattes, probablement suite au léchage de celles-ci⁽⁵⁷⁾. Le FCV peut également être associé à la stomatite lymphoplasmocytaire féline^(2, 70, 110, 134).

L'étude de Knowles de 1989 a montré que parmi 96 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire, 75 étaient infectés par le FCV, soit 78%⁽⁷⁰⁾. De plus, à la consultation d'odonto-stomatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, près de 100% des chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline hébergent des calicivirus (détectés par PCR) dans les résidus inflammatoires palatoglosses. Le FCV paraît donc être fortement corrélé à la stomatite lymphoplasmocytaire féline.

En 1991, Knowles a inoculé à des chats sains des calicivirus isolés à partir de chats FCV-positifs atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline⁽⁷¹⁾. Ces chats ont été observés pendant 10 mois. Aucun d'entre eux n'a développé de stomatite d'évolution chronique ; seule une stomatite aiguë a pu être notée. Le FCV serait donc un agent opportuniste ou favorisant plutôt qu'une cause directe de cette maladie.

3. Les lésions dentaires

Les lésions de maladie parodontale, caractérisées par une gingivite, une destruction du ligament parodontal et une lyse de l'os alvéolaire (cf. Photo 13), et les lésions de résorption odontoclastique, aussi appelées « lésions du collet » ou « neck lesions » (cf. Photo 14) sont autant de facteurs favorisant la mise en place et le maintien de la stomatite d'évolution chronique.



Photo 13 : Maladie parodontale (*G. Camy*)



Photo 14 : Lésion de résorption odontoclastique (*P. Hennet*)

Tous les facteurs favorisant la maladie parodontale ou la résorption odontoclastique sont donc par extension des facteurs favorisant la stomatite lymphoplasmocytaire. Par exemple, les chats nourris avec un aliment sec (croquettes), aliment défavorable à la maladie parodontale, seront moins sujets à la stomatite lymphoplasmocytaire que ceux qui sont nourris avec un aliment humide⁽¹²⁹⁾. En effet, la consommation de croquettes entraîne l'élimination mécanique de la plaque et du tartre, un massage des gencives et une sollicitation du desmodonte qui entraîne sa solidité (comme pour tout ligament). Les aliments en boîte auraient tendance, au contraire, à coller aux dents et, du fait de leur consistance malléable, à s'immiscer dans les culs-de-sac vestibulaires de la bouche.

4. Un dysfonctionnement immunitaire

Nous avons vu que la stomatite lymphoplasmocytaire féline pouvait être associée à des virus (le FIV qui pourrait favoriser les surinfections par l'immunodépression dont il est responsable, et le FCV qui, en général, est plutôt responsable d'une stomatite aiguë) et à des bactéries (qui seraient des agents opportunistes). Cependant, aucun de ces agents ne paraît être déterminant. C'est pourquoi une autre cause doit être recherchée.

En raison du caractère lymphoplasmocytaire de la maladie, une réponse immunitaire anormale doit être envisagée. Elle pourrait alors être le facteur déclenchant, auquel viennent s'ajouter des agents favorisants (FCV, bactéries), éventuellement renforcés par une immunodéficience (FIV).

a. Une réponse de type Th1

Plusieurs éléments nous permettent d'affirmer que la réponse qui est mise en place dans les lésions de stomatites lymphoplasmocytaires est de type Th1 : la destruction de l'épithélium mucosal, et la présence d'une grande quantité d'IL-1, IL-2, IL-12 et IFN γ , et la présence d'une quantité relativement élevée de L_T cytotoxiques.

Harley a dosé en 1999 les ARNm codant pour diverses cytokines dans des lésions de gingivite lymphoplasmocytaire ⁽⁴⁸⁾. Complémentairement à l'augmentation de IL-2, IL-12 et IFN γ qui caractérisent une réponse de type Th1, il a aussi constaté une augmentation des interleukines IL-6 et IL-10. En se basant sur la classification des interleukines que nous avons citée plus haut ⁽⁹²⁾, qui a été établie chez la souris et qui classait les IL-6 et IL-10 parmi les interleukines spécifiques de la réponse de type Th2, il a conclu que la réponse était de type mixte Th1 et Th2. Cette hypothèse a été citée dans plusieurs articles par la suite. Pourtant, Harley admettait que la classification des interleukines était peut-être trop stricte ⁽⁷⁵⁾ et pas obligatoirement transposable de la souris au chat ⁽²⁸⁾. De plus, une réponse à la fois Th1 et Th2 est théoriquement impossible au sein d'une même lésion, puisque la réponse Th1 inhibe la réponse Th2 et vice versa. En réalité, IL-6 et IL-10 ne seraient pas caractéristiques d'une réponse Th2 : IL-6 (cytokines pro-inflammatoires) et IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) pourraient aussi faire partie de la réponse de type Th1.

La réponse qui est en place dans les lésions de stomatite lymphoplasmocytaire paraît donc être de type Th1.

b. Des Ig pro-inflammatoires

Une réponse de type Th1, qui fait intervenir des cytokines telles que IL-2 ou IFN- γ , provoque une production préférentielle d'IgG plutôt que d'IgA. Ces IgG peuvent alors provoquer une inflammation importante par activation du complément. Il existe d'ailleurs de nombreux points communs entre la stomatite féline et la maladie de Crohn, en particulier les cytokines retrouvées dans les lésions (IL-2, IL-12 et IFN- γ) et l'intervention d'une quantité importante d'IgG et d'IgM⁽⁹⁷⁾. Il est donc possible que la stomatite lymphoplasmocytaire féline soit, comme la maladie de Crohn, liée à une réponse de type Th1 associée à un défaut d'IgA.

De plus, Harley a montré une corrélation entre l'augmentation du taux d'IgA salivaire et l'amélioration clinique chez des chats, après 3 à 6 mois de traitement⁽⁵⁰⁾.

La faible quantité d'IgA peut être expliquée par la réponse de type Th1. Mais un autre phénomène pourrait conduire à une diminution des IgA salivaires : certaines bactéries associées à la maladie parodontale, telles que *Bacteroides melaninogenicus* ou *Capnocytophaga sp.*, sécrètent des protéases capables de cliver les IgA^(43, 68, 69, 120). Malheureusement, aucune étude n'a été menée sur ce phénomène chez les chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire.

c. Une intolérance vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes

Il n'est pas exclu que la stomatite lymphoplasmocytaire féline soit liée à une intolérance vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes. En effet, celle-ci pourrait favoriser l'orientation vers une réponse de type Th1. Pour confirmer cette hypothèse, il serait intéressant de quantifier les L_TCD4⁺CD25⁺ dans les lésions de stomatite lymphoplasmocytaire féline.

d. Une réaction auto-immune

Les réactions auto-immunes sont des réactions immunitaires dirigées contre des Ag du soi. Il n'est pas impossible qu'une telle réaction, dirigée contre des Ag des cellules épithéliales des muqueuses buccales, intervienne dans la pathologie de la stomatite lymphoplasmocytaire féline, en tant que facteur déclenchant ou aggravant, en fragilisant l'épithélium mucosal. Les $L_T CD_4^+ CD_{25}^+$ jouant un rôle très important dans le contrôle des réactions auto-immunes, leur déficit pourrait être responsable de ces réponses délétères.

5. Proposition d'un schéma pathologique

La réponse immunitaire inadaptée peut donc expliquer la pathogénie de la maladie, selon le schéma hypothétique suivant (cf. Figure 13) : Des virus présents dans la cavité buccale (FCV ou FIV par exemple) induisent une réponse immunitaire Th1 insuffisante pour permettre leur élimination. La réponse immunitaire Th1, éventuellement favorisée par une intolérance vis-à-vis d'antigènes indéterminés (bactériens ou vitaux), fait alors intervenir une immunité cellulaire, avec des phénomènes de cytotoxicité, donnant lieu à des lésions épithéliales. Par ailleurs, les IgG et IgM présentes en trop grande quantité par rapport aux IgA induisent une inflammation responsable, elle aussi, de l'altération de l'épithélium. Une éventuelle réaction auto-immune pourrait également aggraver les lésions épithéliales. Dès lors, la barrière naturelle que constitue l'épithélium kératinisé de la cavité buccale se retrouve en discontinuité, permettant le passage dans la sous-muqueuse d'Ag variés qui provoquent une inflammation encore plus importante, caractérisée par une colonisation massive par des lymphocytes et des plasmocytes. Les destructions épithéliales peuvent être aggravées par les bactéries de la plaque dentaire, dont la prolifération est éventuellement favorisée par l'immunodéficience provoquée par le FIV.

Les applications thérapeutiques qui découlent de ce schéma font intervenir plusieurs objectifs : ralentir la destruction tissulaire en agissant sur la réponse

immunitaire, ralentir la destruction tissulaire en luttant contre la prolifération bactérienne, et lutter directement contre les virus grâce à des antiviraux.

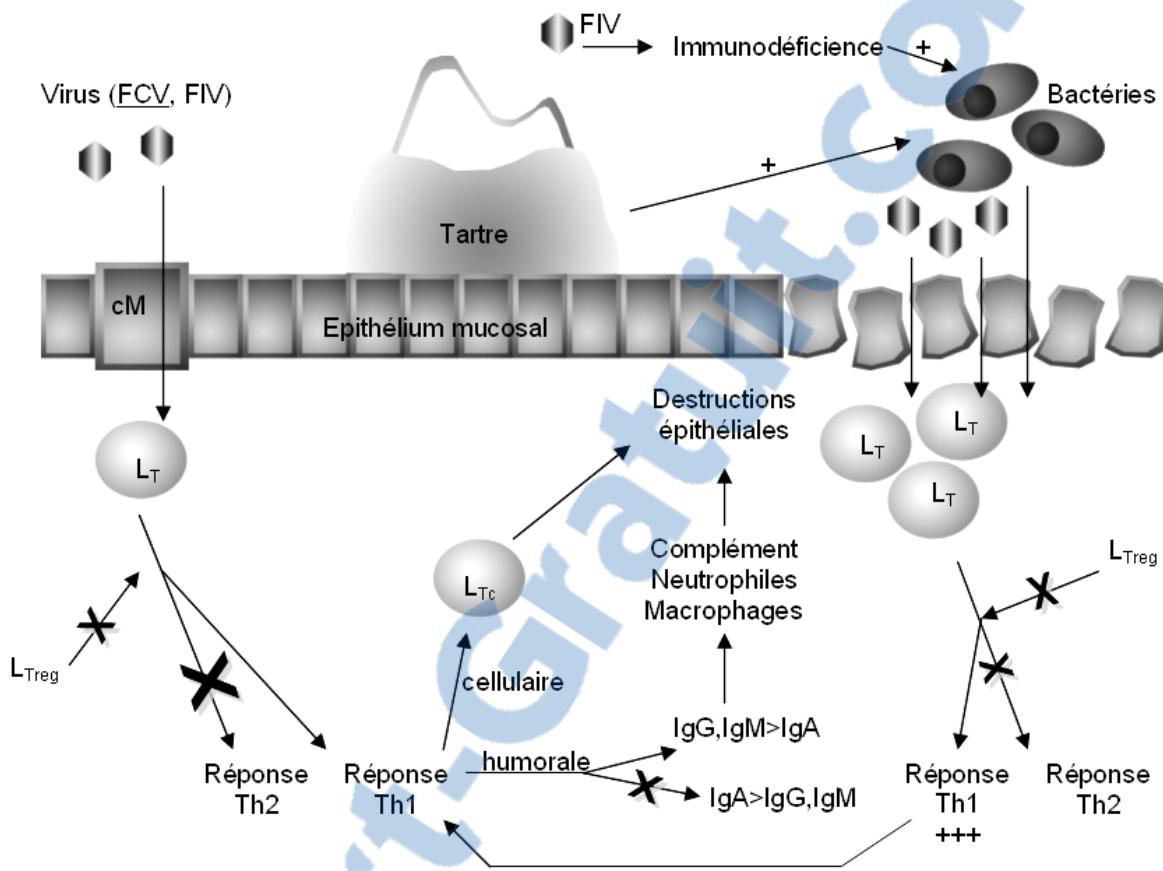


Figure 13 : Schéma pathologique hypothétique

La stomatite lymphoplasmocytaire féline touche préférentiellement certaines races de chats. Il est donc probable qu'une composante génétique intervienne dans la pathologie. Une anomalie génétique pourrait concerner par exemple certaines cytokines, les immunoglobulines ou les LT régulateurs.

V. TRAITEMENTS

1. Bilan virologique

Le traitement qui sera mis en place dépendra dans un premier temps du bilan virologique.

La recherche des rétroviroses (FeLV et FIV) pourra préciser le pronostic (non seulement le pronostic vital mais aussi le pronostic concernant l'affection buccale proprement dite). En effet, l'efficacité du traitement sera beaucoup moins bonne et le pronostic plus sombre en cas d'infection par le FIV. De plus, l'association classiquement la plus délétère est constituée par la co-infection par FIV et FCV, donnant lieu à des lésions ulcéro-nécrotiques à caractère récurrent. La motivation du propriétaire pour un traitement qui pourra être long et coûteux dépendra souvent de ce pronostic. C'est pourquoi le bilan virologique constitue une étape indispensable.

Le bilan virologique n'a aucune valeur diagnostique puisque, d'une part, les chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire ne sont pas tous affectés par une rétrovirose, et d'autre part, les chats infectés par un rétrovirus ne sont pas tous atteints de stomatite lymphoplasmocytaire. Le bilan virologique a deux intérêts : un intérêt dans l'établissement du pronostic, et un intérêt dans le choix du protocole thérapeutique.

Lorsque la recherche de rétrovirose revient négative (et cela est d'autant plus important qu'il y a une forte suspicion de FIV), il est souhaitable de doubler les classiques tests ELISA par une recherche par PCR. En effet, environ 10 à 15% des chats négatifs au test ELISA vis-à-vis du FIV seraient positifs en recherche PCR.

Dans un deuxième temps, un écouvillonnage à la cytobrosse doit être pratiqué sur les zones réactives (cf. Photo 15) pour rechercher le calicivirus félin (FCV) par PCR.

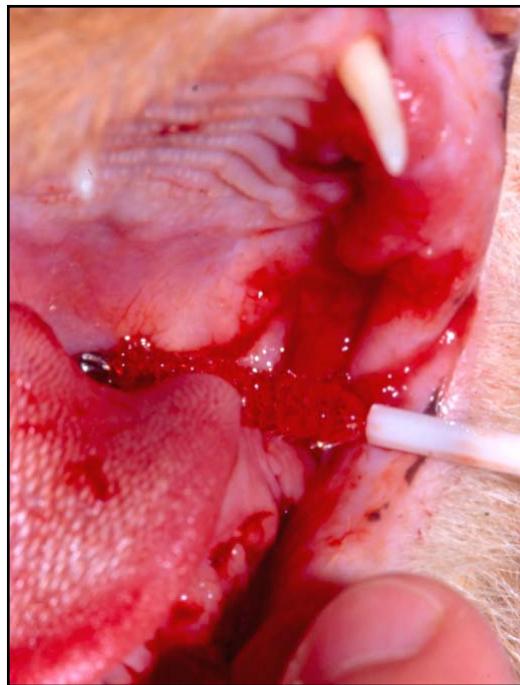


Photo 15 : Prélèvement à la cytobrosse sur les arches palatoglosses (G. Camy)

2. Traitement des lésions dentaires

Nous avons vu plus haut que les lésions de maladie parodontale et de résorption odontoclastique du collet favorisaient la stomatite lymphoplasmocytaire féline. Ces lésions, si elles ne sont pas traitées, rendent très difficile, voire impossible, le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire.

Le traitement de la maladie parodontale passe, d'une manière générale, par un détartrage supra- et infra-gingival, accompagné éventuellement d'exactions dentaires. Dans le cas de la stomatite lymphoplasmocytaire, il sera vivement conseillé de ne pas se limiter au détartrage, et d'extraire systématiquement toutes les dents qui se trouvent en regard des zones présentant une gingivite (sauf les canines, qui peuvent être conservées dans un premier temps car un contrôle de la plaque dentaire par frictions au coton-tige imbibé de chlorhexidine peut être envisagé)⁽⁵²⁾.

Le traitement des lésions de résorption odontoclastique comprend lui aussi, après le détartrage qui permet de bien identifier les lésions, l'extraction des dents concernées (cf. Photos 16 et 17).



Photo 16 : Extraction d'une carnassière (G. Camy)



Photo 17 : Aspect de la muqueuse après extraction de la carnassière (G. Camy)

Une étude récente a été menée sur 60 chats FCV-positifs atteints de stomatite lymphoplasmocytaire féline, présentant des lésions de stomatite caudale⁽⁴²⁾. Elle a permis de montrer qu'après traitement par extractions dentaires, on pouvait observer au bout de 6 mois 87% d'amélioration clinique (diminution du seuil de médicalisation nécessaire pour limiter l'inflammation), et 50% de guérison (chats ne nécessitant plus aucun traitement médical).

La lutte contre la plaque dentaire peut aussi passer par un régime alimentaire à base de croquettes. Néanmoins, les chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire peuvent présenter une douleur buccale intense nécessitant une alimentation en boîtes jusqu'à ce que l'état inflammatoire de la muqueuse permette le passage à une

alimentation solide. De même, en post-opératoire, la reprise de l'alimentation doit être rapide : elle peut alors être réalisée soit par voie buccale avec un aliment liquide, mou ou coupé en petits morceaux, soit par voie entérale à l'aide d'une sonde naso-œsophagienne ou d'une sonde de gastrotomie.

3. Traitement antibactérien

La plaque dentaire est le film bactérien qui se forme à la surface des dents. Lorsque les soins buccaux dentaires visant à la limiter sont insuffisants, la plaque dentaire prolifère, puis sa population bactérienne est peu à peu modifiée (c'est la maturation de la plaque) et elle finit par se minéraliser pour donner le tartre.

La plaque dentaire est un facteur qui favorise le développement et le maintien de la stomatite lymphoplasmocytaire. Son traitement passe bien sûr par le détartrage et des extractions. Ce traitement chirurgical doit être suivi de la mise en place d'une antibiothérapie de trois semaines. Les bactéries présentes étant de plusieurs genres différents, sans intervention d'une bactérie en particulier, la réalisation d'un antibiogramme n'a aucun intérêt et ne représente qu'une perte de temps. Ces bactéries étant essentiellement des bactéries à Gram négatif anaérobies, les antibiotiques de choix sont la clindamycine, la spiramycine, le métronidazole, la tétracycline et l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Le traitement antibiotique seul est bénéfique à court terme en restaurant l'appétit et en améliorant le confort de l'animal, mais cet effet n'a qu'une durée limitée⁽¹⁴⁸⁾. Il doit donc être réalisé en plus des autres traitements.

Le contrôle de la plaque dentaire peut aussi passer par un brossage quotidien des dents. Les études concernant l'effet du brossage sur la formation de tartre ont donné des résultats souvent difficiles à interpréter^(59, 80, 111). En effet, la différence entre les chats ayant subi un brossage et ceux n'en ayant pas subi n'a souvent pas été significative, probablement à cause de la période trop courte pendant laquelle le brossage a été réalisé. Cependant, il est admis que le brossage ne peut être que bénéfique, les résultats dépendant essentiellement de sa qualité et de sa durée, et donc principalement de la motivation du propriétaire.

4. Traitement anti-viral

a. Utilisation de la thalidomide

La thalidomide est un inhibiteur de la production d'IFN α . Certains auteurs rapportent qu'elle aurait une action inductrice des cytokines de type Th2 et inhibitrice des cytokines de type de Th1 *in vitro*⁽⁸⁵⁾. Cependant, d'autres ont observé qu'elle favorisait la réponse de type Th1 chez l'Homme⁽¹³⁷⁾. La thalidomide est largement utilisée chez l'Homme lorsqu'une réponse de type Th1 est préférable à une réponse de type Th2, par exemple lors d'infections par le HIV ou par *Mycobacterium sp.*⁽¹³⁷⁾. La thalidomide permet également de guérir les aphtes chez l'Homme⁽¹⁴²⁾.

Chez le chat, les seuls effets secondaires de la thalidomide sont une sédation dans certains cas^(32, 66) et, comme chez l'Homme, un effet tératogène⁽⁶⁷⁾. Elle est donc contre-indiquée chez les femelles gestantes.

En ce qui concerne la stomatite lymphoplasmocytaire féline, la thalidomide semblerait avoir des effets bénéfiques en quelques semaines⁽²⁾. Cependant, les effets de cette molécule ne sont pas clairs et mériteraient davantage d'investigations en raison du faible nombre d'animaux testés jusqu'ici.

b. Utilisation de l'interféron oméga

Le premier interféron (IFN) a été isolé par Isaacs et Lindenmann en 1957 à partir de membranes d'œufs infectées par un influenzavirus inactivé⁽⁶⁰⁾. Cette molécule, utilisée pour traiter des membranes d'œufs non infectées, était capable de rendre ces membranes résistantes à l'infection ultérieure par un influenzavirus, en interférant avec sa réplication. Cette découverte promettait un avenir certain à l'interféron dans le traitement des maladies virales.

Il a été découvert par la suite que l'interféron intervenait aussi dans les activations du système immunitaire, et dans l'inhibition de la croissance cellulaire. Ses activités anti-tumorale et anti-virale ont alors été décrites (cf. Tableau 5, p.23).

Au début des années 80, l'interféron est purifié, et sa base moléculaire est définie, permettant de distinguer trois classes d'interféron : α , β et γ . Les interféron α et β constituent les interférons de type I car ils se fixent sur le même récepteur membranaire (le récepteur α/β). L'interféron γ est celui de type II.

En 1985, un nouvel interféron est découvert : l'interféron ω . Capable de se fixer aux récepteurs α/β , il appartient aux interférons de type I. Plus tard, l'interféron τ , vient se rajouter aux interférons de type I ; celui-ci semble n'être présent que chez les ruminants⁽¹¹²⁾.

Les IFN de type I sont produits par des cellules infectées. N'importe quelle type de cellule est capable de produire des IFN de type I, bien qu'il semble que les cellules dendritiques de type 2 soient les principales productrices⁽¹²¹⁾. Ces IFN ont des activités anti-virales, immunomodulatrices et antiprolifératives⁽¹³⁵⁾.

Les IFN de type II sont produits par les L_T et les cellules NK, suite à une stimulation antigénique. Ces IFN sont principalement immunomodulateurs, avec une action plus tardive que les IFN de type I⁽¹³⁵⁾.

La sécrétion d'interférons est le premier événement qui suit l'infection d'une cellule par un virus. La production des IFN de type I est régulée par l'exposition aux virus, aux ARN double-brins, aux bactéries, aux mycoplasmes, aux protozoaires et à certaines cytokines telles que TNF, IL-1 et IL-2^(87, 119).

Les IFN de type I induisent, par une cascade d'activations, la production de protéines anti-virales (cf. Tableau 7), à la fois dans la cellule infectée et dans les cellules voisines⁽¹²⁵⁾.

| Protéine | Fonction | Inducteur | Rôle antiviral |
|-------------------|--|--|---|
| RNase | Endoribonucléase | IFN α , IFN β | Inhibition de la synthèse protéique |
| 2'-5'A synthétase | Polymérisé l'ATP en pppA(2'p5'A)n | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | pppA(2'p5'A)n activent la RNase L |
| PKR | Sérine/thréonine Protéine kinase | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Contrôle transcription et traduction |
| MxA | GTPase | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Interfère avec la réplication virale |
| PML | ??? | IFN α , IFN β , IFN γ | Résistance contre VSV et influenza virus |
| ISG20 | Exoribonucléase 3'-5' | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Résistance contre VSV |
| STAF50 | ??? | IFN α , IFN β , IFN γ | Réprime l'expression du LTR de VIH1 |
| GBP1 | GTPase | IFN α , IFN β , IFN γ | Résistance contre VSV et EMCV |
| LDLR | Récepteur des lipoprotéines de haute densité | IFN α , IFN β , IFN γ | Inhibe la réplication du VSV |
| P56 | Liaison à p48 de eIF3 | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Contrôle transcription et traduction |
| IRF1 | Facteur de transcription | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Contrôle transcription |
| IRF3 | Facteur de transcription | Expression constitutive | Contrôle transcription |
| IRF7 | Facteur de transcription | IFN α , IFN β , IFN γ ARNdb | Contrôle transcription |
| ADAR1 | dsRNA-dependant adenosine deaminase | IFN α , IFN β , IFN γ | Remplace adénosines en inosines dans l'ARNdb viral : effet mutagène |
| iNOS | Inducible nitric oxide synthetase | IFN γ | Production de NO. |

**Tableau 7 : Les principales protéines induites par les IFN et ayant une action antivirale
(documents fournis par G. Camy)**

Ces protéines anti-virales agissent à plusieurs niveaux : sur l'entrée du virus dans la cellule, sur la transcription, la stabilité des messagers, l'initiation de la traduction des protéines virales, la maturation des protéines, l'assemblage des particules virales et leur relargage (cf. Figure 14). C'est d'ailleurs cette capacité à interférer avec le cycle viral qui a donné son nom à l'interféron. Les IFN protègent contre tous les virus, et pas seulement contre celui qui a induit leur synthèse. Les virus, quand à eux, ont développé des systèmes d'inhibition ou de contournement de l'action des IFN^(13, 55).

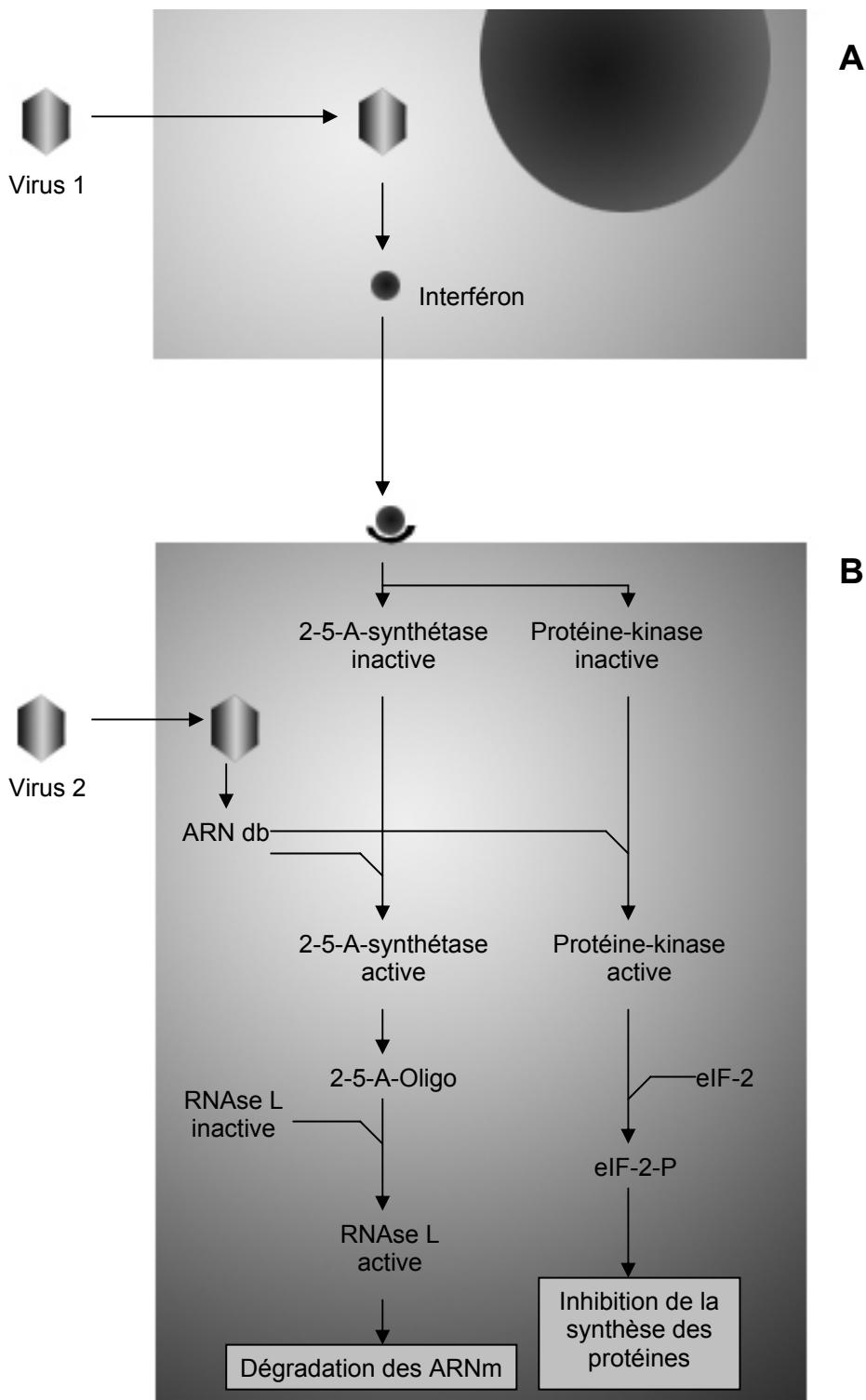


Figure 14 : Activité antivirale de l'interféron : modèle possible. (documents personnels fournis par G. Camy) A. La cellule infectée par un virus 1 produit l'interféron. B. La cellule sensibilisée par l'interféron libéré par la cellule précédente est infectée par un virus 2 : développement des mécanismes antiviraux. (ARN db : ARN double-brin)

L'activité anti-virale des IFN humains et félins a été démontrée *in vitro* contre plusieurs virus félins importants en médecine vétérinaire :

- l'IFN α humain contre le FeLV^(61, 118)
- l'IFN α humain et l'IFN β félin contre l'herpèsvirus félin, le calicivirus félin et le virus de la péritonite infectieuse féline (PIF)^(34, 143, 144, 145)
- l'IFN α félin et l'IFN β félin contre le FeLV^(113, 152)
- l'IFN γ félin contre le calicivirus félin⁽³⁰⁾
- l'IFN ω félin contre le FeLV et le FIV⁽²⁹⁾

Des études menées par la suite *in vivo* suggèrent que l'emploi d'IFN dans le traitement antiviral est surtout efficace en association avec d'autres traitements.

Depuis que son activité anti-virale contre le calicivirus félin a été démontrée en 1990, l'IFN ω félin est utilisé au Japon pour traiter les caliciviroses félines. En 1999, l'activité de ce même interféron a été démontrée contre le parvovirus canin, ce qui lui a permis d'être commercialisé dans l'Union Européenne et la Suisse sous le nom de VIRBAGEN® OMEGA (Laboratoire Virbac) dans l'indication « infection à parvovirus chez le chien ».

Au Japon et en Australie, VIRBAGEN® OMEGA est déjà enregistré dans l'indication « calicivirose chez le chat » ; la demande d'admission en Europe est en cours.

Plus récemment, il a été découvert que l'IFN ω félin allongeait l'espérance de vie de chats infectés par le FeLV ou co-infectés par FeLV et FIV.

De nombreuses études sont actuellement en cours concernant les effets de VIRBAGEN® OMEGA sur différent virus félin (FIV, FeLV, FCV, coronavirus de la PIF), dont les premiers résultats sont encourageants, aussi bien pour le traitement de ces maladies virales que pour le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire féline^(18, 88, 89, 90, 155).



Au Japon, les interférons félin sont maintenant utilisés dans la plupart des structures vétérinaires, contre plusieurs maladies, dont la stomatite lymphoplasmocytaire féline (cf. Tableau 8).

| Disease | | Number of Hospitals | |
|---------|----------------------|---------------------|-------|
| CATS | FCV-HV1 | 214 | 96.0% |
| | FeLV | 149 | 66.8% |
| | Feline Panleucopenia | 148 | 66.4% |
| | Chronic stomatitis | 146 | 65.5% |
| | FIV | 141 | 63.2% |
| | FIP | 120 | 53.8% |
| | Preventive use | 109 | 48.9% |
| | Tumor | 69 | 30.9% |
| | Others | 58 | 26% |
| DOGS | CPI | 188 | 84.3% |
| | Canine distemper | 120 | 53.8% |
| | Preventive use | 77 | 34.5% |
| | Tumors | 71 | 31.8% |
| | Kennel cough | 48 | 20.6% |
| | Others | 38 | 17.0% |

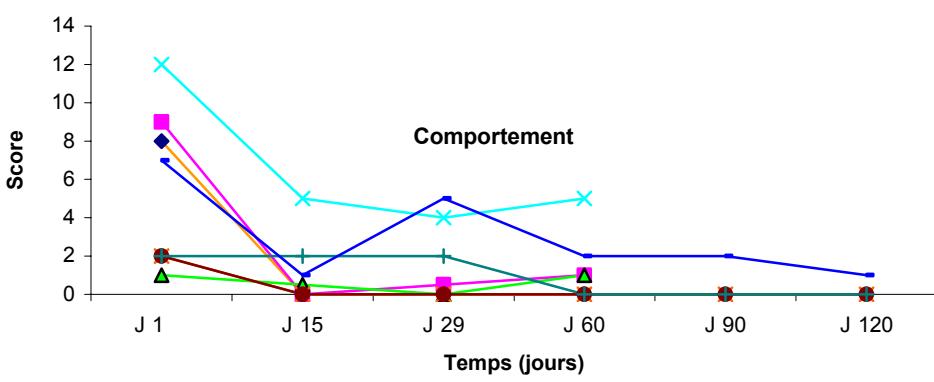
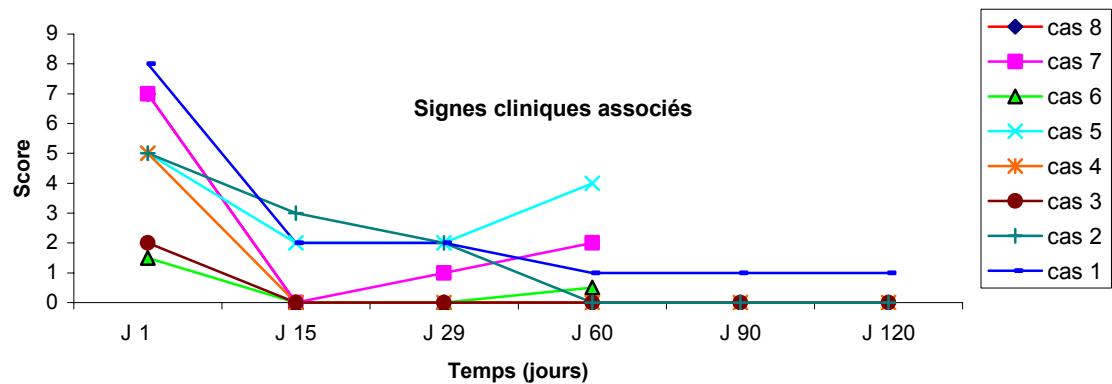
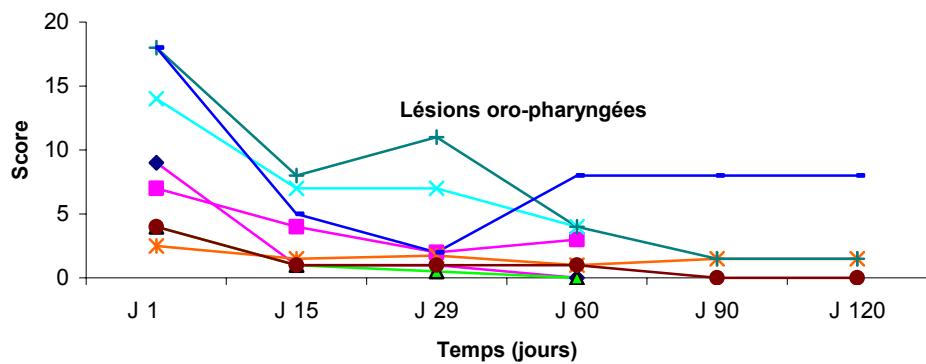
Tableau 8 : Number of hospitals using feline interferon for different diseases in Japan (réf. 78)

Une étude, qui sera bientôt publiée, a été menée en 2003 et 2004 sur 8 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire, traités à l'interféron oméga. Ces chats ont subi trois infiltrations de VIRBAGEN® OMEGA à 14 jours d'intervalle, en sous-muqueuse dans les fosses palatoglosses, chaque infiltration étant constituée de deux injections superficielles sous-muqueuses de 1 MU par côté, sous anesthésie générale (cf. Photo 18). Les chats qui le nécessitaient ont également reçu un traitement antibiotique (clindamycine pendant une semaine à la suite de la première infiltration) et/ou anti-inflammatoire (meloxicam : une dose flash de 0,2 mL en sous-cutané après chaque infiltration). Les critères suivants ont été évalués à J1, J15, J29, J60, J90 et J120 : lésions oro-pharyngées spécifiques (intensité et surface des lésions inflammatoires), signes cliniques associés (douleur à l'ouverture de la gueule, halitose, nœuds lymphatiques sous-mandibulaires) et comportement (appétit, douleur à la prise de nourriture, salivation et activité). Chacun de ces critères a été évalué grâce à un système de scoring. Les résultats ont montré une nette amélioration de tous les critères pris en compte (cf. Figure 15). Cette évolution est rapide au cours des 14 premiers jours, puis l'état de l'animal stagne ou continue à s'améliorer lentement dans la majorité des cas, jusqu'à J120. Il serait intéressant de connaître l'évolution de ces cas un ou deux ans après le traitement afin de savoir si les chats sont véritablement guéris.



Photo 18 : Injection de VIRBAGEN® OMEGA par voie sous-muqueuse
pour stabiliser une stomatite caudale (G. Camy)

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



**Figure 15 : Evolution de différents critères pendant et après traitement à l'interféron oméga
(résultats fournis par G. Camy)**

D'une manière générale, pour traiter la plupart des maladies, l'interféron est administré par voie intra-péritonéale. Néanmoins, dans le cadre du traitement spécifique des affections de la muqueuse buccale, son administration par voie sous-muqueuse est beaucoup plus efficace. Cette voie d'administration permet en effet d'obtenir une concentration beaucoup plus élevée de l'interféron au niveau des lymphocytes de la muqueuse oro-pharyngée, très peu d'interféron gagnant la circulation sanguine et les autres organes (cf. Figure 16) ⁽⁵⁸⁾.

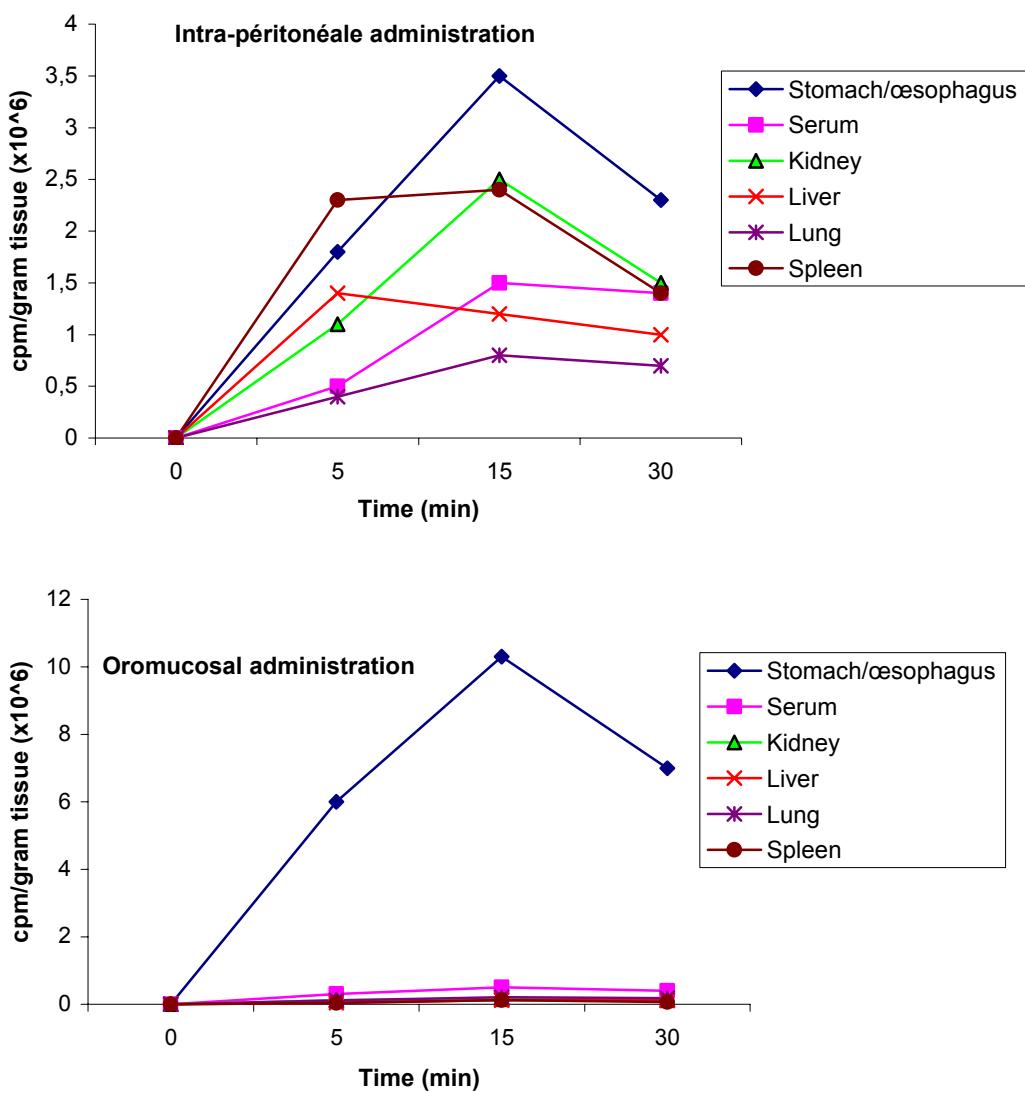


Figure 16 : Evolution des concentrations en IFN dans différents organes après administration intra-péritonéale ou oromucosale d'IFN α humain chez des souris (réf. 58)

5. Agir sur la réponse immunitaire

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'utilisation locale ou systémique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut s'avérer plus ou moins efficace^(31, 62). Cependant, il faut être très prudent car un surdosage peut avoir des effets très graves sur les chats. Leur utilisation doit être corrélée à la fonction rénale des chats atteints. Une étude sur 12 chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire a montré un effet bénéfique du traitement local ou systémique par le salicylate de sodium administré à la dose de 25mg/kg/j⁽³¹⁾.

b. Ciclosporine A et rapamycine

Lors de stomatite lymphoplasmocytaire, l'infiltration lymphocytaire dans les tissus affectés suggère que des médicaments anti-lymphocytes tels que la ciclosporine A pourraient être utilisés. En effet, cette molécule est capable de renforcer les mécanismes de tolérance envers certains Ag^(127, 139).

La rapamycine est, elle aussi, utilisée dans les traitements visant à favoriser la tolérance. Cette molécule serait plus efficace que la ciclosporine A⁽²²⁾.

c. Les glucocorticoïdes

L'utilisation de glucocorticoïdes est également possible. Ils sont souvent utilisés pour traiter la stomatite lymphoplasmocytaire en raison de leur confort d'utilisation, de leurs effets sur l'inflammation et sur la douleur, et de leur pouvoir orexigène remarquable. Cependant, peu d'études ont été menées pour en démontrer l'efficacité. Si certaines études ont montré l'efficacité de la prednisolone, elles ont aussi montré que son efficacité diminuait jusqu'à disparaître en quelques mois. La plupart des études étant réalisées en combinant différents traitements, il est difficile d'interpréter quels effets sont attribuables aux corticoïdes et lesquels sont attribuables aux autres traitements.

Les glucocorticoïdes ont un effet dépresseur du système immunitaire pouvant aggraver l'immunodéficience due à un éventuel rétrovirus. De plus, ils favorisent la réPLICATION d'agents viraux tels que l'herpèsvirus 1 (HV1). C'est pourquoi il faudra dans un premier temps préférer l'utilisation d'AINS, et n'utiliser les glucocorticoïdes qu'en dernier recours, une fois vérifiée l'absence de FeLV, FIV et FCV.

d. La lactoferrine

Si l'utilisation de glucocorticoïdes est envisageable, leur emploi sur une longue durée peut s'avérer néfaste à cause de leurs effets secondaires. Or le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire féline est un traitement long. De même, le traitement antibiotique ne peut pas être maintenu sur une longue période afin d'éviter l'apparition d'antibiorésistances.

La lactoferrine contenue dans la salive participe à la régulation de la flore buccale en captant le fer nécessaire à la croissance bactérienne⁽⁵³⁾. Elle aurait également une activité antivirale^(51, 53, 81, 130, 133). De plus, il a été montré qu'elle avait un rôle modulateur de certaines réactions immunitaires.

Ces propriétés immunomodulatrice, antibactérienne et antivirale pourraient s'avérer intéressantes dans le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire féline. Une étude menée sur sept chats atteints de stomatite lymphoplasmocytaire (dont quatre étaient FIV-positifs) a montré que l'administration orale de lactoferrine bovine augmentait de façon significative la phagocytose par les granulocytes neutrophiles, et améliorait de façon significative l'état général et buccal : augmentation de l'appétit, diminution de l'inflammation, diminution du ptyalisme, diminution de la douleur⁽¹¹⁶⁾. Si l'utilisation de la lactoferrine paraît intéressante *a priori*, peu d'études ont été menées jusque-là pour en démontrer l'efficacité.

e. Les progestagènes

L'acétate de mégestrol a montré des effets bénéfiques à court et à moyen terme grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulateurs⁽¹⁴⁶⁾. Cependant, compte tenu des effets secondaires dus à son usage prolongé (obésité, diabète)

pouvant ne pas rétrocéder à l'arrêt du traitement, cette thérapie est à réserver aux animaux pour lesquels les autres traitements ont échoué.

f. Les L_T régulateurs

L'utilisation de L_T CD₄⁺CD₂₅⁺ dans le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire pourrait s'avérer intéressante. En effet, grâce à leur capacité à moduler les réponses Th1 et Th2, les L_T régulateurs ont déjà montré un potentiel thérapeutique contre certaines maladies à médiation immune telles que la colite ou l'infection cutanée par *Leishmania major* lors d'études expérimentales sur des souris (74, 150). Néanmoins, ce traitement est lourd et cher, donc peu réalisable en pratique chez le chat pour le moment.

6. Schéma thérapeutique

Il a récemment été proposé un schéma thérapeutique, auquel le praticien pourra se référer pour prendre en charge un cas de stomatite lymphoplasmocytaire féline (cf. Figure 17). Ce schéma doit bien sûr être adapté en fonction des cas et de l'évolution, mais aussi en fonction de la motivation du propriétaire et de l'aspect financier.

Ce schéma thérapeutique comporte plusieurs visites. Il faut compter environ un ou deux mois entre chaque visite.

Au cours de la première visite, l'anamnèse et les commémoratifs sont récupérés auprès du propriétaire (ceci permet entre autres d'évaluer le risque de FIV et FeLV), un examen clinique général est réalisé, et les lésions buccales sont observées, identifiées, quantifiées et qualifiées. Le bilan virologique est réalisé pour les rétroviroses grâce à des tests de dépistage rapide. La recherche de rétrovirus peut éventuellement être complétée par une PCR en cas de négativité aux tests rapides lors de forte suspicion. Le traitement est ensuite chirurgical, comprenant un détartrage, un bilan lésionnel et des extractions sélectives. Une antibiothérapie de trois semaines est alors mise en place.

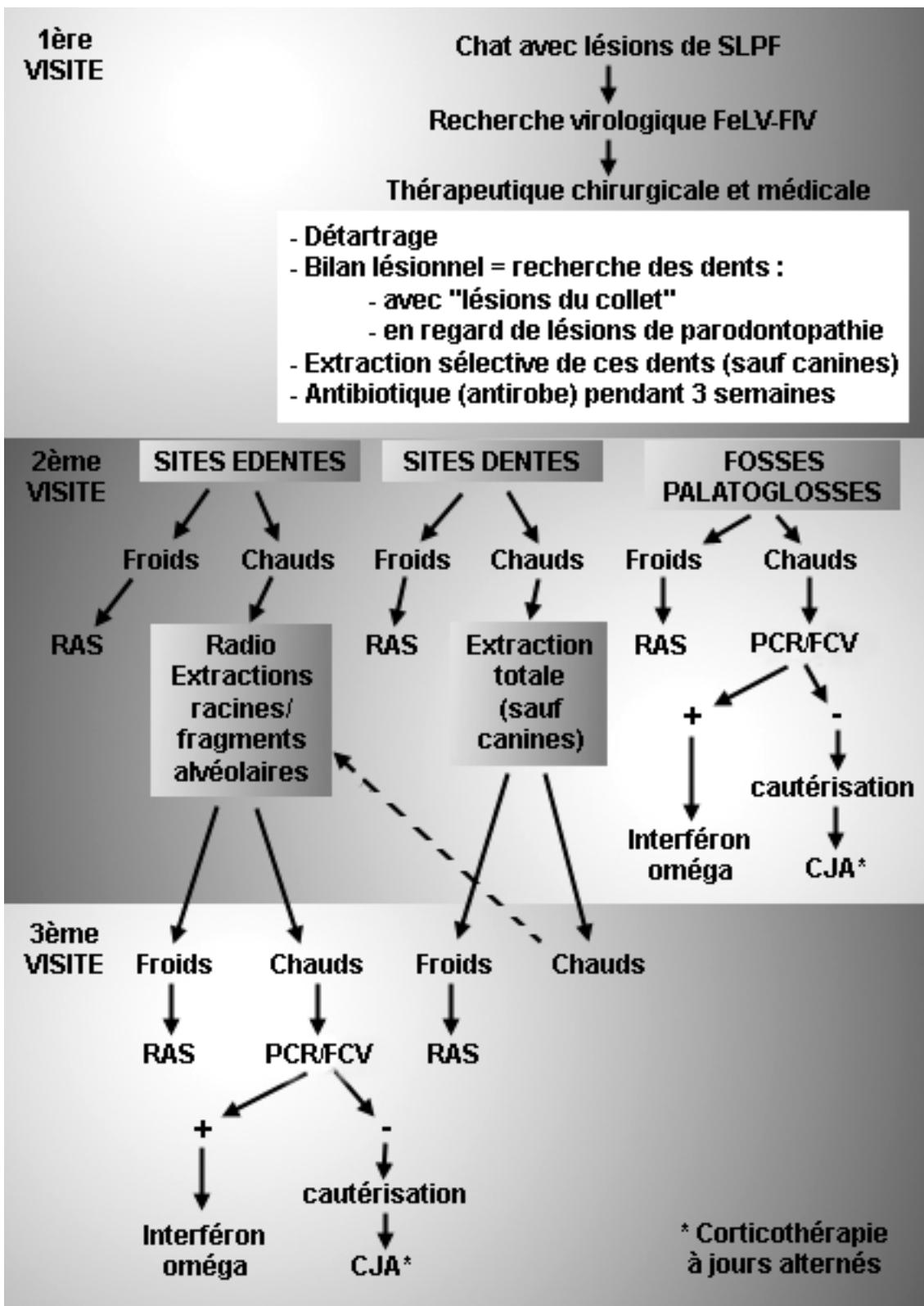


Figure 17 : Démarche thérapeutique proposée lors de stomatite lymphoplasmocytaire féline (G. Camy)

Lors de la deuxième visite, les lésions sont réévaluées. Les sites édentés qui restent « chauds », c'est-à-dire réactionnels, doivent être inspectés radiologiquement afin de détecter d'éventuels fragments radiculaires ou alvéolaires oubliés lors de l'extraction. Ces fragments doivent être retirés. S'il reste des sites dentés réactionnels, une extraction de toutes les dents doit être effectuée (sauf les canines). Les fosses palatoglosses, si elles sont réactionnelles, font l'objet d'une recherche de FCV par PCR. Un résultat négatif à la PCR autorisera la mise en place d'une corticothérapie, alors qu'un résultat positif justifiera l'utilisation de l'interféron ω .

Lors de la troisième visite, les lésions sont à nouveau évaluées. Les sites qui avaient été édentés à la visite précédente et qui restent chauds sont radiographiés pour détecter la persistance de fragments radiculaires ou alvéolaires qui doivent être retirés. Les autres sites chauds sont testés pour le FCV par PCR, donnant suite à un traitement à base de corticoïdes ou d'interféron ω en fonction du résultat.

CONCLUSION

La gingivite lymphoplasmocytaire féline est une maladie à médiation immunitaire. C'est une affection plurifactorielle, faisant intervenir une réponse immunitaire disproportionnée vis-à-vis d'antigènes de différents virus (FCV, FIV, FeLV) et différentes bactéries dans la cavité buccale.

Cette réponse immunitaire, de type Th1, est responsable de l'atteinte de l'intégrité de l'épithélium des différentes muqueuses buccales, provoquant des lésions de gingivite, stomatite et palato glossite souvent importantes.

Etant donnée la diversité clinique de ces stomatites, il semble que cette affection ne corresponde pas à une seule entité pathologique. On peut envisager que les lésions, les localisations et les mécanismes pathologiques diffèrent selon les facteurs déclenchants et favorisants (tels que l'âge ou des facteurs environnementaux, génétiques et/ou infectieux). Ceci pourrait expliquer que le peu d'études disponibles pour le moment ne soit pas suffisant pour établir le ou les mécanismes mis en jeu.

Bien que les mécanismes de cette affection ne soient pas encore établis, les différents facteurs intervenant justifient plusieurs traitements visant à lutter contre les bactéries et les virus, et à limiter la réaction inflammatoire responsable des lésions.

Face à cette affection, dont la prise en charge est très souvent décevante, de nombreux traitements ont été proposés et étudiés. Si certains d'entre eux se sont révélés décevants, de nouveaux traitements semblent donner de bons résultats. L'interféron oméga par exemple est de plus en plus étudié, et son efficacité paraît de plus en plus évidente dans le traitement de la stomatite lymphoplasmocytaire. Cependant, il est important de rappeler que la prise en charge de la stomatite lymphoplasmocytaire ne peut pas se limiter à un seul type de traitement, et passe obligatoirement par l'association de plusieurs traitements simultanés.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

M. MEDAN Damien, Laurent, Jacques

a été admis(e) sur concours en : 2001

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 06/07/06

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, S. BOULLIER, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

M. MEDAN Damien, Laurent, Jacques

intitulée :

« *La stomatite lymphoplasmocytaire féline : Mécanismes immunopathologiques et applications thérapeutiques.* »

Vu :

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Séverine BOULLIER

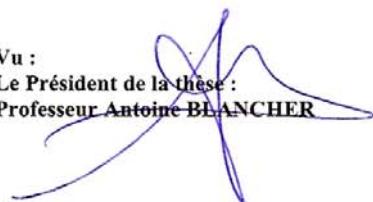


Vu :

Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Antoine BLANCHER



Vu le : 28 SEP. 2006
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU



BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS, R. B., PLANCHON, S. M. & ROCHE, J. K. (1993) IFN- γ modulation of epithelial barrier function: time course, reversibility, and site of cytokine binding. *J. Immunol.* 150, 2356
2. ADDIE, D. D., RADFORD, A., YAM, P. S. & TAYLOR, D. J. (2003) Cessation of feline calicivirus shedding coincident with resolution of chronic gingivostomatitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice* 44, 172-176
3. AKDIS, C. A., JOSS, A., AKDIS, M. & BLASER, K. (2001) Mechanisms of IL-10-induced T cell inactivation in allergic inflammation and normal response to allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 124, 180
4. ALDERSON, M. R., PIKE, B. L., HARADA, N., TOMINAGA, A., TAKATSU, K. & NOSSAL, G. J. V. (1987) Recombinant T cell replacing factor (interleukin 5) acts with antigen to promote the growth and differentiation of single hapten-specific B lymphocytes. *J. Immunol.* 139, 2656
5. ALEXOPOULOU, L., HOLT, A. C., MEDZHITOV, R. & FLAVELL, R. A. (2001) Recognition of double stranded RNA and activation of NFkB by Toll-like receptor 3. *Nature (London)* 413, 732-738
6. APODACA, G., KATZ, L. & MOSTOV, K. E. (1994) Receptor-mediated transcytosis of IgA in MDCK cells is via apical recycling endosomes. *J. Cell. Biol.* 125, 67-86
7. ARMSTRONG, S. J. & DIMMOCK, N. J. (1992) Neutralization of influenza virus by low concentrations of hemagglutinin-specific polymeric immunoglobulin A inhibits viral fusion activity, but activation of the ribonucleoprotein is also inhibited. *J. Virol.* 66, 3823-32
8. AUTSCHBACH, F., SCHURMANN, G., QIAO, L., MERZ, H., WALLICH, R. & MEUER, S. C. (1995) Cytokine messenger RNA expression and proliferation status of intestinal mononuclear cells in noninflamed gut and Crohn's disease. *Virchows Arch* 426, 51-60
9. BEAGLEY, K. W. & ELSON, C. O. (1992) Cells and cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 21, 347
10. BENNETT, D., GASKELL, R. M., MILLS, A., KNOWLES, J. O., CARTER, S. & McARDLE, F. (1989) Detection of feline calicivirus antigens in the joints of infected cats. *Veterinary Record* 124(13), 329-32
11. BENSON, J. M., CAMPBELL, K. A., GUAN, Z., GIENAPP, I. E., STUCKMAN, S. S., FORSTHUBER, T. & WHITACRE, C. C. (2000) T-cell activation and receptor downmodulation precede deletion induced by mucosally administered antigen. *J. Clin. Invest.* 106, 1031
12. BJERKE, K. & BRANDTZAEG, P. (1987) Properties of human B cells terminating in normal gut-associated lymphoid tissue, including Peyer's patches. *Adv. Exp. Med. Biol.* 216A, 313
13. BONJARDIM, C. A. (2005) Interferons (IFNs) are key cytokines in both innate and adaptative antiviral immune responses – and viruses counteract IFN action. *Microbes and Infection* 7, 569-578
14. BOULLIER, S. (2004) Particularités de la réponse immunitaire digestive : quelles sont les conséquences médicales? Le Nouveau Praticien Vétérinaire n°10, Nov.2003-Jan.2004, 221-223
15. BRANDTZAEG, P., HALSTENSEN, T. S., KETT, K. et al. (1989) Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*, 97, 1562
16. BREESE, E., BRAEGGER, C. P., CORRIGAN, C. R., WALKER-SMITH, J. A. & MacDONALD, T. T. (1993) Interleukin-2 and interferon- γ secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 78, 127-131
17. BULUT, Y., FAURE, E., THOMAS, L., EQUILS, O. & ARDITI, M. (2001) Cooperation of Toll-like receptor 2 and 6 for cellular activation by soluble tuberculosis factor and *Borrelia Burgdorferi* outer surface protein A lipoprotein : role of Toll-interacting protein and IL-1 receptor signalling molecules in Toll-like receptor 2 signalling. *Journal of Immunology* 167, 987-994
18. CAMY, G. (2004) Un cas clinique de gingivo-stomatite féline chronique. *Veterinary Interferon Handbook*, 94-99
19. CHEN, Y., KUCHROO, V. K., INOBE, J., HAFLER, D. A. & WEINER, H. L. (1994) Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*, 265, 1237
20. CHEN, Y., INOBE, J., KUCHROO, V. K., BARON, J. L., JANEWAY, C. A. & WEINER, H. L. (1996) Oral tolerance in myelin basic protein T-cell receptor transgenic mice: suppression of autoimmune encephalomyelitis and dose-dependent induction of regulatory cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 388-391
21. CHERWINSKI, H. M., SCHUMACHER, J. H., BROWN, K. D. & MOSMANN, T. R. (1987) Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *Journal of Experimental Medicine* 166, 1229-1244

22. COENEN, J. J., KOENEN, H. J., Van RIJSSEN, E., HILBRANDS, L. B. & JOOSTEN, I. (2006) Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27⁺ subset of human CD4+CD25⁺ regulatory T cells. *Blood*. 107(3), 1018-23
23. COFFMAN, R. L., SEYMOUR, B. W., LEBMAN, D. A. *et al.* (1988) The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. *Immunol. Rev.* 102, 5
24. CRANDELL, R. A. & MADIN, S. H. (1960) *American Journal of Veterinary Research* 21, 551
25. CRUZ, J. R., GIL, L., CANO, P., CACERES, P. & PAREJA, G. (1988) Breastmilk anti-*Escherichia coli* heat-labile toxin IgA antibodies protect against toxin-induced infantile diarrhoea. *Acta. Pediatr. Scand.* 77, 658-62
26. CZERKINSKY, C., SVENNERHOLM, A.-M., QUIDING, M., JONSSON, R. & HOLMGREN, J. (1991) Antibody-producing cells in peripheral blood and salivary glands after oral cholera vaccination of humans. *Infect. Immun.* 59, 996-1001
27. DAVIS, M. M. & BJORKMAN, P. J. (1988) T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 334, 395-402
28. DAVIS, W. C. & HAMILTON, M.J. (1998) Comparison of the unique characteristics of the immune system in different species of mammals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 63, 7-13
29. De MARI, K., MAYNARD, L., SANQUER, A., LEBREUX, B. & EUN, H.-M. (2004) Therapeutic effects of recombinant feline interferon- ω on Feline Leukemia Virus (FeLV)-infected and FeLV/Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 477-482
30. ENGELMAN, R. W., FULTON, R. W., GOOD, R. A. & DAY, N. K. (1985) Suppression of gamma interferon production by inactivated feline leukemia virus. *Science* 227, 1368-1370
31. ERIKSEN, T. & HARVEY, C. E. (1990) Sodium salicylate treatment of cats with gingivitis-stomatitis. *Proc Brit Vet Dent Assoc*
32. FREDERICKSON, R. C., SLATER, I. H., DUSENBERRY, W. E., HEWES, C. R., JONES, G. T. & MOORE, R. A. (1977) A comparison of thalidomide and Phenobarbital – new methods for identifying novel hypnotic drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 203, 240-251
33. FROST, P. & WILLIAMS, C. A. (1986) Feline dental disease. *Veterinary Clinics of North America* 16, 851
34. FULTON, R. W. & BURGE, L. J. (1985) Susceptibility of feline herpesvirus I and a feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leukocyte interferons. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28, 698-699
35. GABBERT, N. H. (1984) Cyclic neutropenia in a feline leukemia-positive cat: A case report. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 20, 343-347
36. GAJEWSKI, T. F., LANCKI, D. W., STACK, R. & FITCH, F. W. (1994) "Anergy" of Th0 helper T lymphocytes induces downregulation of Th1 characteristics and a transition to a Th2-like phenotype. *Journal of Experimental Medicine* 179, 481-491
37. GARSID, P., STEEL, M., WORTHEY, E. A., SATOSKAR, A., ALEXANDER, J., BLUETHMANN, H., LIEW, F. Y. & MOWAT, A. M. (1995) T helper 2 cells are subject to high dose oral tolerance and are not essential for its induction. *J. Immunol.* 154, 5649
38. GARZA, K. M., CHAN, V. S. & OHASHI, P. S. (2000) T cell tolerance and autoimmunity. *Rev. Immunogenet.* 2, 2
39. GASKELL, R. M. & GRUFFYDD-JONES, T. J. (1977) Intractable feline stomatitis. *Veterinary Annual* 17, 195-199
40. GASKELL, R. M. & DAWSON, S. (1993) Feline Medicine and Therapeutics. 2nd edn. *Eds E. A. Chandler, C. J. Gaskell, R. M. Gaskell. Oxford, Blackwell Scientific Publications.* (In press)
41. GILBERT, J. V., PLAUT, A. G., LONGMAID, B. & LAMM, M. E. (1983) Inhibition of microbial IgA proteases by human secretory IgA and serum. *Molec. Immunol.* 20, 1039-49
42. GIRARD, N. & HENNET, P. (2005) Retrospective study of dental extraction for treatment of chronic caudal stomatitis in 60 calicivirus positive-cats. EVDS congrès 2005
43. GRONBAEK FRANDSEN, E. V. (1999) Bacterial degradation of immunoglobulin A1 in relation to periodontal diseases. *APMIS*, 87, 1-54
44. GROUX, H., O'GARRA, A., BIGLER, M., ROULEAU, M., ANTONENKO, S., DE VRIES, J. E. & RONCAROLO, M. G. (1997) A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 389, 737
45. GUIOT, A. L. & POULET, H. (1999) Les rétroviroses. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 34, 299-308
46. HANSON, L. A., BJÖRKANDER, J., CARLSSON, B., ROBERTON, D. & SÖDERSTRÖM, T. (1988) The heterogeneity of IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 8, 159-62

47. HARBOUR, A., HOWARD, P. & GASKELL, R. M. (1991) Isolation of feline calicivirus and feline herpesvirus from domestic cats 1980 to 1989. *Veterinary Record* 128, 77-80
48. HARLEY, R., HELPS, C. R., HARBOUR, D. A., GRUFFYDD-JONES, T. J. & DAY, M. J. (1999) Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 6, 471-478
49. HARLEY, R. (2000) Studies on the aetiopathogenesis and treatment of feline chronic gingivostomatitis. *PhD thesis, University of Bristol.*
50. HARLEY, R., GRUFFYDD-JONES, R. T. & DAY, M. J. (2003) Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *The Veterinary Record* 152, 125-129
51. HARMSEN, M. C., SWART, P. J., DE BETHUNE, M-P., PAUWELS, R., DE CLERCQ, E., THE, T. H. & MEIJER, D. K. F. (1995) Antiviral effects of plasma and milk : lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vivo. *Journal of Infectious Diseases* 172, 380-388
52. HARVEY, C. E. (1986) Effect of extraction of cheek teeth in cats with gingivitis-stomatitis. *Proc Am Vet Dent Soc.*
53. HASEGAWA, K., MOTSUCHI, W., TANAKI, S. & DOSAKO, S. (1994) Inhibition with lactoferrin of in vitro infection with human herpes virus. *Japanese Journal of Medical Science and Biology* 47, 73-85
54. HAYASHI, F. et al. (2001) The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature (London)* 410, 1099-1103
55. HENGEL, H., KOSZINOWSKI, U. H. & CONZELMANN, K.-K. (2005) Viruses know it all: new insights into IFN networks. *Immunol. Vol. 26, No. 7, 396-401*
56. HOWARD, M., FARRAR, J. J., HILFIKER, M., JOHNSON, B., TAKATSU, K., HAMAOKA, T. & PAUL, W. E. (1982) Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J. Exp. Med.* 155, 914
57. HUBERT, B., CADILHAC, I. & MAGNOL, J.-P. (2006) Manifestations cutanéo-muqueuses de la calicivirose féline chez le chat. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 41, 141-144
58. IED, P., MERITET, J.-F., MAURY, C., LASFAR, A., WEILL, D. & TOVEY, M. G. (1999) Oromucosal interferon therapy: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 19, 157-169
59. INGHAM, K. E., GORREL, C., BLACKBURN, J. M. & FARNSWORTH, W. (2002) The effect of toothbrushing on periodontal disease in cats. *J. Nutr.* 132, 1740S-1741S
60. ISAACS, A. & LINDENMANN, J. (1957) Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 147, 258-267
61. JAMESON, P. & ESSEX, M. (1983) Inhibition of feline leukemia virus replication by human leukocyte interferon. *Antiviral Res.*, 3, 115-120
62. JEFFCOAT, M. K et al. (1986) Flurbiprofen treatment of periodontal disease in beagles. *J Periodont Res* 21, 624-33
63. JOHNESEE, J. & HURITZ, A. (1983) Feline plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 19, 179
64. KAETZEL, C. S., ROBINSON, J. K., CHINTALACHARUVU, K. R., VAERMAN, J.-P. & LAMM, M. E. (1991) The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function of IgA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 8796-800
65. KAETZEL, C. S., ROBINSON, J. K. & LAMM, M. E. (1994) Epithelial transcytosis of polymeric IgA and IgG cross-linked through antigen to polymeric IgA. A role for monomeric antibodies in the mucosal immune system. *J. Immunol.* 152, 72-76
66. KAITIN, K. I. (1985) Effects of thalidomide and pentobarbital on neuronal activity in the preoptic area during sleep and wakefulness in the cat. *Psychopharmacology* 85, 47-50
67. KHERA, K. S. (1975) Fetal cardiovascular and other defects induced by thalidomide in cats. *Teratology* 11, 65-69
68. KILIAN, M. (1981) Degradation of immunoglobulins A1, A2, and G by suspected principal periodontal pathogens. *Infection and Immunology*, Vol. 34, No. 3, 757-765
69. KILIAN, M., REINHOLDT, J., LOMHOLT, H., POULSEN, K. & FRANDSEN, E. V. (1996) Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *APMIS*, 104(5), 321-338
70. KNOWLES, J. O., GASKELL, R. M., GASKELL, C. J., HARVEY, C. E. & LUTZ, H. (1989) Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Veterinary Record* 124, 336-338
71. KNOWLES, J. O., McARDLE, F., DAWSON, S., CARTER, S. D., GASKELL, C. J. & GASKELL, R. M. (1991) Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Veterinary Microbiology* 27, 205-219

72. LEVY, J. K. (2000) FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease. In : ETTINGER S. J., *Textbook of veterinary internal medecine*, 5^e éd., Philadelphia, WB SAUNDERS, vol. 1, chap. 89, 424-432
73. LEWKOWICZ, N., LEWKOWICZ, P., BANASIK, M., KURNATOWSKA, A. & TCHÓRZEWSKI, H. (2005) Predominance of type 1 cytokines and decreased number of CD4⁺CD25^{+high} T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunology Letters* 99, 57-62
74. LIU, H., HU, B., XU, D. & LIEW, F. Y. (2003) CD4+CD25+ Regulatory T Cells Cure Murine Colitis: The Role of IL-10, TGF- β , and CTLA4. *J. Immunol.* 171, 5012-5017
75. LONDON, C. A., ABBAS, A. K. & KELSO, A. (1998) Helper T cell subsets : heterogeneity, functions and development. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 63, 37-44
76. LOVE, D. N., VEKSELSTEIN, R. & COLLINGS, S. (1990) The obligate and facultatively anaerobic bacterial flora of the normal feline gingival margin. *Veterinary Microbiology* 22, 267-275
77. MADARA, J. L. & STAFFORD, J. (1989) Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J. Clin. Invest.* 83, 724
78. MAEHARA, N., SHIMODA, K., KOBAYASHI, T. & NAKAYAMA, S. (1998) The effects of interferon and its application for treating and preventing virus infections. *Infovets* vol. 1, No. 6
79. MALLONEE, D. H., HARVEY, C. E., VENNER, M. & HAMMOND, B. F. (1988) Bacteriology of periodontal disease in the cat. *Archives of Oral Biology* 33, 677-683
80. MALLONEE, D. H., HARVEY, C. E., VENNER, M. & HAMMOND, B. F. (1990) Effect of chlorhexidine and tooth brushing on the subgingival plaque microflora of cats with periodontal disease. Submitted to *J Periodont Res*
81. MARCHETTI, M., LONGHI, C., CONTE, M. P., PISANI, S., VALENTI, P. & SEGANTI, L. (1996) Lactoferrin inhibits herpes simplex virus type 1 adsorption to Vero cells. *Antiviral Research* 29, 221-231
82. MAZANEC, M. B., COUDRET, C. L., LAMM, M. E., FLETCHER, D. R. & NEDRUD, J. G. (1992) Intracellular neutralization of virus by Immunoglobulin A antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 6901-05
83. MAZANEC, M. B., COUDRET, C. L. & FLETCHER, D. R. (1995) Intracellular neutralization of influenza virus by IgA anti-HA monoclonal antibodies. *J. Virol.* 69, 1339-43
84. McCORMICK, B. A., STOCKER, B. A. D., LAUX, D. C. & COHEN, P. S. (1988) Roles of mobility, chemotaxis and penetration through and growth in intestinal mucus in the ability of a virulent strain of *S. typhimurium* to colonize the large intestine of the streptomycin-treated mouse. *Infect. Immun.* 50, 2209-17
85. McHUGH, S. M., RIFKIN, I. R., DEIGHTON, J., WILSON, A. B., LACHMANN, P. J., LOCKWOOD, C. M. & EWAN, P. W. (1995) The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and the concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clinical and Experimental Immunology* 99, 160-167
86. McKEE, A. S. & PEARCE, E. J. (2004) CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J. Immunol.* Jul 15, 173(2), 1224-31
87. MEAGER, A. (1998) Interferons alpha, beta and omega. In: Mire-Sluis, A., Thorpe, R. (Eds.), *Cytokines*. Academic Press, California, pp. 361-389
88. MIHALJEVIC S-Y (2002) First Clinical Data on the Use of Interferon. *B.P.T. Kongress Nürnberg 2002*
89. MIHALJEVIC S-Y (2003) First clinical experiences with omega-Interferon in the treatment of chronic gingivitis-stomatitis-oropharyngitis of cats. *Der Praktische Tierarzt*, 84:5, 350-361
90. MIHALJEVIC S-Y (2004) Management of a clinical case of severe gingivo-stomatitis in a cat and its treatment based on feline omega interferon. *Veterinary Interferon Handbook*, 100-105
91. MONTELEONE, G., BIANCONE, L., MARASCO, R., MORRONE, G., MARASCO, O., LUZZA, F. & PALLONE, F. (1997) Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 112, 1169-1178
92. MOSSMAN, T. R., CHERWINSKI, M., BOND, M. W., GIEDLIN, A. & COFFMAN, R. L. (1986) Two types of murine T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136, 2348-2357
93. MOSSMAN, T. R. & COFFMAN, R. L. (1989) Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Advances in Immunology* 111, 47
94. MOSSMAN, T. R. & COFFMAN, R. L. (1989) Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology* 7, 145-173
95. MOSTOV, K. E. (1994) Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu. Rev. Immunol.* 12, 63-84

96. MOWAT, A. M. (1987) The regulation of immune response to dietary protein antigens. *Immunol Today* 8, 93-98
97. MULLIN, G. E., LAZENBY, A. J., HARRIS, M. L., BAYLESS, T. M. & JAMES, S. P. (1992) Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 102, 1620-1627
98. MURAGUCHI, A., HIRANO, T., TANG, B., MATSUDA, T., HORII, Y., NAKAJIMA, K. & KISHIMOTO, T. (1988) The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J. Exp. Med.* 167, 332
99. NAKAO, A., KASAI, M., KUMANO, K., NAKAJIMA, H., KURASAWA, K. & IWAMOTO, I. (1998) High dose oral tolerance prevents antigens-induced eosinophil recruitment into the mouse airways. *Int. Immunol.* 10, 387
100. NIKFARJAM, J., POURPAK, Z., SHAHRABI, M., NIKFARJAM, L., KOHKAN, A., MOAZENI, M. & AGHAMOHAMMADI, A. (2004) Oral manifestations in selective IgA deficiency. *Int. J. Dent. Hyg.* 2(1), 19-25
101. NIKOLOPOULOU-PAPACONSTANTINOU, A. A., JOHANNESSEN, A. C. & KRISTOFFERSEN, T. (1987) Deposits of immunoglobulins, complement, and immune complexes in inflamed human gingiva. *Acta Odontol Scand.* 45(3), 187-93
102. OKADA, M., SAKAGUCHI, N., YOSHIMURA, N., HARA, H., SHIMIZU, K., YOSHIDA, N., YOSHIZAKI, K., KISHIMOTO, S., YAMAMURA, Y. & KISHIMOTO, T. (1983) B cell growth factor (BCGF) and B cell differentiation factor from human T hybridomas: 2 distinct kinds of BCGFs and their synergism in B cell proliferation. *J. Exp. Med.* 157, 583
103. OKUDA, A. & HARVEY, C. E. (1992) Etiopathogenesis of feline dental resorative lesions. In: HARVEY C. E., Feline dentistry. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 22(6), 1323-1345
104. OUTLAW, M. C. & DIMMOCK, N. J. (1990) Mechanisms of neutralization of influenza virus on mouse tracheal epithelial cells by mouse monoclonal polymeric IgA and polyclonal IgM directed against the viral haemagglutinin. *J. Gen. Virol.* 71, 69-76
105. OUTLAW, M. C. & DIMMOCK, N. J. (1991) Insights into neutralization of animal viruses gained from study of influenza virus. *Epidemiol. Infect.* 106, 205-20
106. PASARE, C. & MEDZHITOV, R. (2005) Toll-like receptors: linking innate and adaptative immunity. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 560, 11-18
107. PAUL, W. E. (1989) *Fundamental Immunology, second edition*, p.360
108. PEDERSEN, N. C., LALIBERTE, L. & EKMAN, S. (1983) *Feline Practice* 13, 26
109. POLI, A., GIANNELLI, C., PISTELLO, M., ZACCARO, L., PIERACCI, D., BENDINELLI, M. & MALVALDI, G. (1992) Detection of salivary antibodies in cats infected with feline immunodeficiency. *Journal of Clinical Microbiology* 30, 2038-2041
110. REUBEL, G. H., HOFFMAN, D. E. & PEDERSEN, N. C. (1992) Acute and chronic faucitis of domestic cats. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice* 22, 1347-1360
111. RICHARDSON, R. L. (1965) Effect of administering antibiotics, removing the major salivary glands, and tooth brushing on dental calculus formation in the cat. *Arch Oral Biol* 10, 245
112. ROBERTS, R. M., LIU, L., GUO, Q., LEAMAN, D. & BIXBY, J. (1998) The evolution of the type I interferons. *J. Interferon Cytok. Res.* 18, 805-816 (erratum publié dans *J. Interferon Cytok. Res.* 19(4), (1999) 427)
113. RODGERS, R., MERIGAN, T. C., HARDY, W. D. Jr., OLD, L. J. & KASSEL, R. (1972) Cat interferon inhibits feline leukaemia virus infection in cell culture. *Nature New Biol.* 237, 270-271
114. SAKAGOUCHI, S., SAKAGUCHI, N., ASANO, M., ITOH, M. & TODA, M. (1995) Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 155, 1151
115. SANTOS, L. M., AL-SABBAGH, A., LONDONO, A. & WEINER, H. L. (1994) Oral tolerance to myelin basic protein induces regulatory TGF-beta-secreting T cells in Peyer's patches of SJL mice. *Cell Immunol.* 157(2), 439-47
116. SATO, R., INANAMI, O., TANAKA, Y., TAKASE, M. & NAITO, Y. (1996) Oral administration of bovine lactoferrin for treatment of intractable stomatitis in feline immunodeficiency (FIV)-positive and FIV-negative cats. *American Journal of Veterinary Research* 57, 1443-1446
117. SCHWARTZ, R. H. (1986) Immune response (Ir) genes of the murine major histocompatibility complex. *Adv. Immunol.* 38, 31-201
118. SEN, G. C., HERZ, R., DAVATELIS, V. & PESTKA, S. (1984) Antiviral and protein-inducing activities of recombinant human leukocyte interferons and their hybrids. *J. Virol.* 50, 445-450
119. SEN, G. C. & RANSOHOFF, R. M. (1993) Interferon-induced antiviral actions and their regulation. *Adv. Virus Res.* 42, 57-102

120. SENIOR, B. W., DUNLOP, J. I., BATTEEN, M. R., KILIAN, M. & WOOF, J. M. (2000) Cleavage of a recombinant human immunoglobulin A2 (IgA2)-IgA1 hybrid antibody by certain bacterial IgA1 proteases. *Infection and Immunology*, Vol. 68, No. 2, 463-469
121. SIEGAL, F.P., KADOWAKI, N., SHODELL, M., FITZGERALD-BOCARSLEY, P. A., SHAH, K., HO, S., ANTONENKO, S. & LIU, Y.J. (1999) The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 284(5421),1835-7
122. SPARGER, E. E. & YAMAMOTO, J. K. (1989) Feline immunodeficiency virus infection. In : *Current Therapy X (Kirk RW, Bonagura JD, Edrs) Lea and Febiger, Philadelphia*, 530-534
123. SPRENT, J., SCHAEFER, M., LO, D. & KORNGOLD, R. (1986) Functions of purified L3T4+ and Lyt-2+ cells in vitro and in vivo. *Immunol. Rev.* 91, 195-218
124. SPRENT, J. & WEBB, S. R. (1987) Function and specificity of T cell subsets in the mouse. *Adv. Immunol.* 41, 39-133
125. STARK, G. R., KERR, I. M., WILLIAMS, B. R. G., SILVERMAN, R. H. & SCHREIBER, R. D. (1998) How cells respond to interferons. *Annu. Rev. Biochem.* 67, 227-264
126. STEPHENS, L. A., GRAY, D. & ANDERTON, S. M. (2005) CD4+CD25+ regulatory T cells limit the risk of autoimmune disease arising from T cell receptor crossreactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 102, No. 48, 17418-23
127. STITZ, L. (1992) Induction of antigen-specific tolerance by cyclosporine A. *Eur. J. Immunol.* 22(8), 1995-2001
128. STROBER, W. & HARRIMAN, G. R. (1991) The regulation of IgA B-cell differentiation. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 20, 473
129. STUDER, E. & STAPLEY, R. B. (1973) The role of dry foods in maintaining healthy teeth and gums in the cat. *VM/SAC* 68, 1124
130. SUPERTI, F., AMMENDOLIA, M. G., VALENTI, P. & SEGANTI, L. (1997) Antirotaviral activity of milk proteins: lactoferrin prevents rotavirus infection in the enterocyte-like cell line HT-29. *Medical Microbiology and Immunology* 186, 83-91
131. SVANBORG-EDEN, C. & SVENNERHOLM, A.-M. (1978) Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect. Immun.* 22, 170-97
132. SWAIN, S. (1983) T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunol. Rev.* 74, 129-142
133. SWART, P. J., KUIPERS, E. M., SMIT, C., VAN DER STRATE, B. W., HARSEN, M. C. & MEIJER, D. K. (1998) Lactoferrin. Antiviral activity of lactoferrin. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 443, 205-213
134. THOMPSON, R. R., WILCOX, G. E., CLARK, W. T. & JANSEN, K. L. (1984) Association of calicivirus infection with chronic gingivitis and pharyngitis in cats. *J Small Anim Pract* 25, 207
135. TRUYEN, U., BLEWASKA, S. & SCHULTHEISS, U. (2002) Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von Interferon-Omega gegen ausgewählte Viren von Hund und Katze. *Praktischer Tierarzt* 83:10, 862-865
136. TSUJI, N. M., MIZUMACHI, K. & KURISAKI, J. (2001) Interleukin-10-secreting Peyer's patches cells are responsible for active suppression in low dose oral tolerance. *Immunology*. 103, 458
137. VERBON, A., JUFFERMANS, N. P., SPEELMAN, P., VAN DEVENTER, S. J., TEN BERGE, I. J., GUCHELAAR, H. J. & VAN DER POLL, T. (2000) A single oral dose of thalidomide enhances the capacity of lymphocytes to secrete gamma interferon in healthy humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, 2286-2290
138. VINK, A., COULIE, P. G., WAUTERS, P., NORDAN, R. P. & VAN SNICK, J. (1988) B cell growth and differentiation activity of interleukin-HP1 and related murine plasmacytoma growth factors. Synergy with interleukin 1. *Eur. J. Immunol.* 18, 607
139. VRIENS, P. W., STOOT, J. H., Van der STEENHOVEN, T. J., HOYT, G., BOUWMAN, E. & ROBBINS, R. C. (2005) Pre-transplant blood transfusion and cyclosporin A induce long-term hamster cardiac xenograft survival in immunocompetent rats. *Xenotransplantation* 12(1), 63-71
140. WANG, Z. Y., QIAO, J. & LINK, H. (1993) Suppression of experimental autoimmune *myasthenia gravis* by oral administration of acetylcholine receptor. *J. Neuroimmunol.* 44, 209
141. WEINER, H. L. (1997) Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune disease. *Immunol Today* 19, 335-343
142. WEINSTEIN, T. A., SCIUBBA, J. J. & LEVINE, J. (1999) Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in Crohn's disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 28, 214-216
143. WEISS, R. C. & TOIVIO-KINNUCAN, M. (1988) Inhibition of the feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (α) interferon and feline fibroblast (β) interferon. *Am. J. Vet. Res.* 49, 1329-1335

144. WEISS, R. C. (1989) Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *Am. J. Vet. Res.* 50, 1672-1677
145. WEISS, R. C. & OOSTROM-RAM, T. (1989) Inhibitory effects of Ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet. Microbiol.* 20, 255-265
146. WHITE, S., ROSYCHUK, R. A. W., JANIK, T. A., DENNEROLLE, P. & SCHULTHEISS, P. (1992) Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats : 40 cases (1973-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, 1377-1380
147. WILLIAMS, R. C. & GIBBONS, R. J. (1972) Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science* 177, 697-99
148. WILLIAMS, C. A. & ALLER, M. S. (1992) Gingivitis/stomatitis in cats. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice* 22, 1361-1383
149. XU, Y., TAO, X., SHEN, B., HORNG, T., MEDZHITOV, R., MANLEY, J. L. & TONG, L. (2000) Structural basis for signal transduction by the Toll/interleukin-1 receptor domain. *Nature (London)* 408, 111-115
150. XU, D., LIU, H., KOMAI-KOMA, M., CAMPBELL, C., McSHARRY, C., ALEXANDER, J. & LIEW, F. Y. (2003) CD4+CD25+ Regulatory T Cells Suppress Differentiation and Functions of Th1 and Th2 Cells, *Leishmania major* Infection, and Colitis in Mice. *J. Immunol.* 170, 394-399
151. XU-AMANO, J., BEAGLEY, K. W., MEGA, J., FUJIHASHI, K., KIYONO, H. & McGHEE, J. R. (1992) Induction of T helper cells and cytokines for mucosal IgA responses. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 327, 107
152. YAMAMOTO, J. K., HO, E. & PEDERSEN, N. C. (1986) A feline retrovirus induced T-lymphoblastoid cell-line that produces an atypical alpha type of interferon. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 11, 1-19
153. YU, X., CARPENTER, P. & ANASETTI, C. (2001) Advances in transplantation tolerance. *Lancet* 357, 1959
154. ZETNER, K., KAMPFER, P., LUTZ, H. & HARVEY, C. (1989) Comparative immunological and virological studies of chronic oral diseases in cats. *Wiener Tierarzliche Monatsschrift* 76, 303-308
155. ZETNER, K., STOIAN, C., MÖSTL, K., KLEIN, D., BENETKA, V. (2004) First results on the selective effectiveness of Virbagen® for the treatment of gingivitis-stomatitis complex in cats. *J. Vet. Dent.* Vol. 21 N°4

Toulouse, 2006

NOM : MEDAN

Prénom : Damien

TITRE : La stomatite lymphoplasmocytaire féline : Mécanismes immunopathologiques et applications thérapeutiques

RESUME :

La stomatite lymphoplasmocytaire féline est une affection fréquente, dont l'étiologie reste à ce jour incertaine. Si des virus (FIV, FCV) ou des bactéries semblent intervenir dans la pathogénie, la réponse immunitaire paraît jouer un rôle essentiel dans l'établissement des lésions : Face à la persistance des antigènes qui l'induisent, cette réponse immunitaire de type Th1 évoluerait vers la chronicité, provoquant la destruction de l'épithélium mucosal, diminuant ainsi les défenses naturelles de l'organisme, aggravant l'exposition aux antigènes.

Les vétérinaires se trouvent donc confrontés à un cercle vicieux, contre lequel ils peuvent lutter de deux manières : diminuer la quantité d'antigènes, et/ou contrôler la réponse immunitaire. Malheureusement, la majorité des traitements proposés jusqu'ici se sont révélés décevants, et la stomatite féline représente toujours un véritable défi thérapeutique pour les cliniciens.

MOTS-CLES : stomatite lymphoplasmocytaire féline, complexe gingivostomatite chronique féline, stomatite chronique féline, inflammation, Th1, Th2, interféron oméga

TITLE: Feline chronic gingivostomatitis: immunopathological mechanisms and therapeutic applications

ABSTRACT:

Feline chronic gingivostomatitis is a frequent affection, whose etiology remains dubious to date. If viruses (FIV, FCV) or bacteria seem to intervene in pathogenesis, the immune response appears to play an essential part in the establishment of lesions: because of the persistence of antigens, this Th1-type immune response would evolve to chronicity, causing the destruction of the mucosal epithelium, thus decreasing natural defences of the organism, worsening the exposure to antigens.

Veterinary surgeons are thus confronted with a vicious circle, against which they can fight in two manners: by decreasing the quantity of antigens, and/or controlling the immune response. Unfortunately, most of the treatments suggested until now have appeared to be unsatisfactory, and feline stomatitis still represents a real therapeutic challenge for clinicians.

KEYWORDS: Feline chronic gingivostomatitis, inflammation, Th1, Th2, omega interferon