

Table des matières

INTRODUCTION.....	4
I) GENERALITES.....	5
A) Historique.....	5
B) Classification.....	5
1) Famille des Rétrovirus.....	5
2) Genre des Lentivirus.....	7
C) Épidémiologie.....	7
1) Hôte.....	7
2) Prévalence.....	8
D) Pathogénie.....	8
1) Tropisme cellulaire.....	8
2) Effet cytopathogène.....	9
3) Cinétique de l'infection.....	9
E) Transmission.....	10
1) Horizontale.....	10
2) Verticale.....	10
3) Expérimentale.....	10
4) Facteurs de risque.....	11
a) Mode de vie.....	11
b) Sexe.....	11
c) Âge.....	12
d) Race.....	12
5) Législation.....	12

II) VIROLOGIE.....	13
A) Structure.....	13
1) L'enveloppe externe.....	14
2) La capside interne.....	15
a) La transcriptase inverse.....	15
b) L'intégrase.....	16
c) La protéase.....	16
d) La désoxyuridine triphosphatase.....	17
B) Organisation génomique.....	17
1) Les régions non codantes.....	18
2) Les régions codantes.....	19
3) Les gènes accessoires et régulateurs.....	20
C) Variabilité génétique.....	20
D) Cycle de réplication.....	23
1) Fixation, fusion, pénétration et décapsidation.....	24
2) Rétro-transcription.....	25
3) Intégration.....	28
4) Transcription et maturation.....	29
a) Transcription.....	29
b) Maturation.....	30
5) Traduction.....	32
6) Assemblage et bourgeonnement.....	34
 III) PATHOLOGIE.....	 36
A) Signes biologiques.....	36
1) Paramètres immunologiques et virologiques.....	36
a) Rappel.....	36
b) Primo-infection.....	37
c) Phase asymptomatique.....	39
d) Phase SIDA.....	41
e) Espérance de vie.....	41
2) Paramètres hématologiques et biochimiques.....	42
a) Altérations hématologiques.....	42
b) Altérations biochimiques.....	42
B) Signes cliniques.....	43
1) Primo-infection.....	43
2) Phase asymptomatique.....	44
3) Phase SIDA.....	45
a) Atteintes buccales.....	45
b) La cachexie.....	46
c) Atteintes ophtalmiques.....	47
d) Atteintes respiratoires.....	48
e) Atteintes digestives.....	49
f) Atteintes cutanées.....	50
g) Atteinte rénales.....	51
h) Atteintes neurologiques.....	51
i) Atteintes oncologiques.....	53

IV) DIAGNOSTIC.....	54
A) Dépistage.....	54
1) ELISA.....	55
a) L'immunofluorescence.....	57
b) L'immunochromatographie.....	57
2) Western Blot.....	60
B) Suivi biologique.....	62
1) Cytométrie de flux.....	62
2) RT-PCR quantitative.....	63
a) La rétro-transcription.....	63
b) La PCR.....	64
c) La quantification.....	65
 V) THERAPEUTIQUE.....	 66
A) Traitement palliatif direct.....	66
1) Chimiothérapie antirétrovirale.....	66
a) Zidovudine/ZDV.....	66
b) Plérixaflo/AMD3100.....	68
2) Immunothérapie par interférons.....	68
a) Interféron α humain recombinant.....	70
b) Interféron ω félin recombinant.....	70
B) Traitement palliatif indirect.....	71
1) Traitements symptomatiques spécifiques.....	71
2) Cas particuliers : facteurs de croissance hématopoïétiques humains.....	71
a) Erythropoïétine humaine recombinante.....	71
b) Filgrastim.....	72
c) Somatomédine C humaine recombinante.....	72
C) Traitement palliatif complémentaire.....	73
D) Mesures prophylactiques.....	73
1) Prophylaxie sanitaire.....	73
2) Prophylaxie vaccinale.....	74
 CONCLUSION.....	 75
 BIBLIOGRAPHIE.....	 76
 SITES INTERNET CONSULTES.....	 77
 SOURCE DES ILLUSTRATIONS.....	 80
 LISTE DES TABLEAUX.....	 83
 ANNEXES.....	 84

INTRODUCTION

Indépendant mais affectueux, le chat génère chez l'Homme une profonde fascination depuis l'Égypte antique en raison de son caractère ambivalent si bien qu'il continue d'être encore adulé de nos jours .

Preuve de son importance dans nos sociétés modernes, le chat est devenu l'animal de compagnie préféré des français avec près de 13 millions de félins domestiqués contre 8 millions de chiens .

Les pathogènes du chats sont nombreux et fréquents mais l'un des plus mortels et contagieux d'entre eux reste néanmoins méconnu du grand public : c'est le Virus de l'Immunodéficience Féline .

Présent partout à travers le monde, le Virus de l'Immunodéficience Féline est un pathogène viral responsable d'une immunodépression progressive caractérisée par la destruction des cellules immunitaires et la survenue concomitante de manifestations cliniques et/ou d'infections opportunistes protéiformes qui aboutissent inexorablement à la mort des chats contaminés par ce dernier .

Après quelques généralités, nous approfondirons dans ce travail les caractéristiques virologiques et pathologiques du Virus de l'Immunodéficience Féline avant de terminer par la démarche diagnostique en vue de sa prise en charge thérapeutique et/ou prophylactique .

I) GENERALITES ^[1,2,3,4,5,6,7,17,18,23,24,25,36]

A) Historique

Le VIF (pour « Virus de l'Immunodéficience Féline »), plus communément appelé le « SIDA du chat », a été isolé pour la première fois à Petaluma (Californie, USA) en 1986 par les professeurs Niels PEDERSEN et Janet YAMAMOTO chez un groupe de chats présentant un fort taux de mortalité qui avaient tous en commun d'associer un profond déficit immunitaire et des manifestations cliniques sévères .

Initialement nommé FTLV (pour « Feline T Lymphotropic Virus ») en raison de son isolement lymphocytaire et de son tropisme apparent pour les lymphocytes T des chats infectés, le terme « VIF » ne fait son apparition qu'en 1988 après que des études cliniques aient mis en évidence une corrélation entre cette infection virale et l'immunodéficience concomitante des chats atteints .

Cependant, même si le VIF a été découvert en 1986, des études réalisées à partir de sérums congelés antérieurement à cette date ont démontré l'existence de ce virus dès le milieu des années 1960 aux États-Unis et dès 1974 en France : le VIF existait donc déjà bien avant 1986 mais il n'a été véritablement isolé, nommé et étudié qu'à partir de cette date .

B) Classification

Le VIF est un virus de la famille des Rétrovirus et appartient au genre des Lentivirus

1) Famille des Rétrovirus (*Retroviridae*)

Les Rétrovirus sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire de polarité positive se distinguant par la présence caractéristique d'une enzyme virale, la *transcriptase inverse*, qui permet la rétro-transcription de l'ARN viral monocaténaire en ADN pro-viral bicaténaire nécessaire à son intégration au génome de la cellule hôte en vue de sa réplication .

La famille des Rétrovirus est classée par le « Comité International de Taxonomie des Virus » en 2 sous-familles et 7 genres .

Tableau 1 : **Classification simplifiée des Rétrovirus**

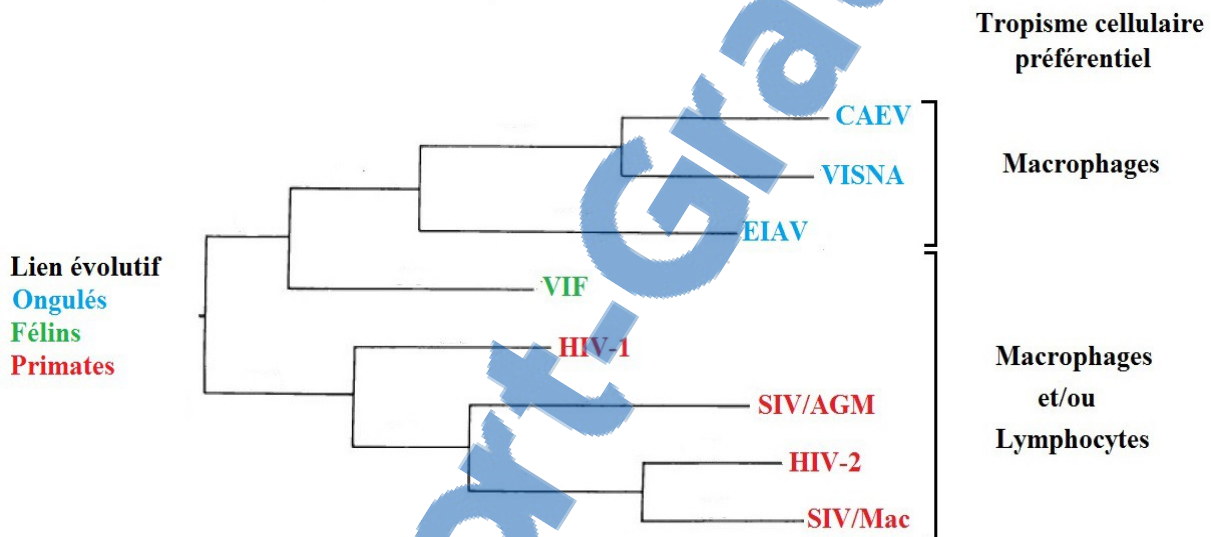
Sous-Famille	Genre	Principaux virus	Pouvoir pathogène
Orthoretrovirus	Alpharetrovirus	ALV (Leucose aviaire) RSV (Sarcome aviaire) AMV (Myéloblastose aviaire)	Virus <u>oncogènes</u> responsables de processus de cancérisation et de prolifération cellulaire anarchique (sarcomes, carcinomes, lymphomes, leucémies ...)
	Betaretrovirus	MMTV (Tumeur mammaire chez la souris) JSRV (Tumeur pulmonaire ovine)	
	Gammaretrovirus	FeLV (Leucose féline) FeSV (Sarcome félin)	
	Deltaretrovirus	BLV (Leucose bovine) HTLV 1 et 2 (Leucémie à lymphocyte T humaine) STLV 1, 2 et 3 (Leucémie à lymphocyte T du singe)	
	Epsilonretrovirus	WdSV et SnRV (Tumeur dermique du poisson)	
	Lentivirus (du latin <i>lenti</i> signifiant « lent »)	Virus de l'immunodéficience : <ul style="list-style-type: none"> • HIV 1 et 2 (humain) • SIV (singe) • VIF (félin) • EIAV (équin) • BIV (bovin) • VISNA (ovin) • CAEV (caprin) 	Virus <u>cytopathogènes</u> responsables d'une lente immunodépression et d'une longue période d'incubation
Spumaretrovirus	Spumavirus	FeSFV (Virus syncytial félin)	Virus <u>asymptomatique</u>

2) Genre des Lentivirus

Les Lentivirus sont des virus qui infectent les cellules immunitaires (macrophages et/ou lymphocytes principalement) puis les détruisent par effet cytopathogène aboutissant ainsi à un déficit immunitaire qui se traduit, après une longue période d'incubation, par l'apparition de signes cliniques et/ou d'infections opportunistes .

Une classification des Lentivirus, élaborée en fonction la variabilité génétique de leur gène *pol* (gène typiquement conservé au cours de l'évolution codant pour les enzymes virales fonctionnelles nécessaires à la réplication), a permis de scinder ce genre en deux groupes distincts selon leur tropisme cellulaire préférentiel .

Figure 1 : Arbre phylogénétique des principaux Lentivirus



Le VIF présente une plus grande homologie génétique avec les Lentivirus des ongulés qu'avec ceux des primates .

C) Épidémiologie

1) Hôte

Le VIF a été isolé chez l'ensemble des félinés (chats, lions, tigres, lynx, pumas, léopards, jaguars, guépards ...) et permet de suggérer l'existence d'un ancêtre commun au VIF, apparu avant la divergence des différentes espèces félines, il y a environ 3 à 6 millions d'années .

2) Prévalence ^[44,45,46]

La synthèse de l'ensemble des travaux épidémiologiques menés sur le VIF depuis le début des années 1990 par recherche sérologique et/ou isolement cellulaire, démontrent que ce virus est présent partout à travers le monde de façon panzootique avec une prévalence moyenne et globale de contamination chez le chat de l'ordre de 13 %, ce qui représente :

- 1 million de chats infectés à l'échelle française (on estime à 12,9 millions la population nationale de chats) .
- 45 millions de chats infectés à l'échelle mondiale (on estime à 440 millions la population mondiale de chats) .

Cependant, la prévalence réelle reste inconnue et sous-estimée compte tenu du nombre de chats séronégatifs et/ou errants non comptabilisés dans ces différentes études .

D) Pathogénie

1) Tropisme cellulaire

Le VIF cible et se réplique dans l'ensemble des cellules immunitaires mononucléées « circulantes » (monocytes /macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T/B et cellules NK) mais présente un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T CD4 (ou LTCD4) qui sur-expriment à leur surface les 2 récepteurs nécessaires à sa pénétration :

- **Le récepteur primaire CD134** (glycoprotéine membranaire responsable de la fixation du VIF sur le LTCD4) .
- **Le co-récepteur à chimiokines CXCR4** (protéine à 7 domaines transmembranaires couplée à une protéine G responsable de la fusion de l'enveloppe du VIF avec la membrane du LTCD4) .

Minoritairement, le VIF est également capable d'infecter :

- Des cellules « tissulaires » telles que les fibroblastes ou les cellules endothéliales .
- Des cellules « neuronales » telles que les astrocytes ou les cellules de la microglie .

2) Effet cytopathogène

Le VIF possède un effet cytopathogène préférentiellement ciblé vers les LTCD4 caractérisé par la destruction progressive et massive de cette population lymphocytaire au rôle central dans l'organisation de la réponse immunitaire, aboutissant à un état d'immunodépression et se traduisant par l'apparition de signes cliniques sévères et/ou d'infections opportunistes directement imputables au VIF ou secondaires à l'état d'immunodéficience induit par ce dernier .

3) Cinétique de l'infection

La corrélation entre la dégradation progressive du système immunitaire et l'apparition concomitante de signes cliniques et/ou d'infections opportunistes en fonction du temps a permis d'établir une classification de la cinétique de l'infection par le VIF en 3 phases successives :

1. La phase aiguë ou primo-infection (1 à 2 mois) caractérisée par :

- Une dégradation brutale mais réversible des défenses immunitaires face au VIF .
- L'absence de signes cliniques majeurs et spécifiques du VIF .

2. La phase chronique ou asymptomatique (5 à 12 ans) caractérisée par :

- Le contrôle partiel de la réplication virale malgré une dégradation progressive des défenses immunitaires .
- L'absence de signes cliniques .

3. La phase terminale ou symptomatique ou SIDA (1 à 2 ans) caractérisée par :

- Une destruction quasi totale des défenses immunitaires aboutissant à un état d'immunodéficience sévère .
- L'apparition de signes cliniques et/ou d'infections opportunistes aboutissant inexorablement à la mort du chat .

E) Transmission

1) Horizontale

La morsure, via la salive infectée d'un chat contaminé, est le principal mode de transmission du VIF lors des bagarres « territoriales » et/ou du rituel d'accouplement .

Minoritairement, une transmission salivaire et sans violence par toilettage, léchage des plaies ou partage des gamelles entre les chats est également possible malgré le faible temps de survie du VIF en milieu extérieur .

La transmission par voie sexuelle n'a quant à elle jamais été clairement démontrée et semble somme toute peu courante malgré la présence du VIF dans la semence de chats infectés .

2) Verticale

La transmission du VIF *in utero* ou au moment de la mise bas est possible mais relativement rare et semble faiblement contribuer à la dissémination virale .

La transmission du VIF en *post-partum* par ingestion orale de lait et/ou de colostrum maternel infecté est également possible, mais il faut néanmoins souligner qu'une transmission de la mère à son chaton via le toilettage au cours des premiers jours de vie, par contact avec une salive infectée, est plus probable .

La transmission verticale du VIF peut engendrer une diminution de la viabilité *post-natale* du chaton et de lourdes conséquences gestationnelles pour la mère : avortement, arrêt ou retard de croissance *intra-utérin*, naissance prématurée, augmentation de la mortalité infantile, poids réduit à la naissance ...

3) Expérimentale

La transmission expérimentale du VIF *in vitro* peut permettre le développement de l'infection virale via des injections (intraveineuses, sous-cutanées, intradermiques ou intrapéritonéales) et/ou l'instillation des muqueuses (vaginales, rectales, orales ou nasales) .

4) Facteurs de risque

a) Mode de vie

La morsure étant le principal vecteur de transmission du VIF, les chats vivant en extérieur, exprimant plus facilement des comportements agressifs envers d'autres congénères, sont plus fréquemment infectés par le VIF que les chats vivant en intérieur .

De plus, l'incidence de contamination par le VIF semble plus élevée en campagnes dans lesquelles le nombre de chats se déplaçant librement à l'extérieur est plus important qu'en milieu urbain .

De façon paradoxale, la prévalence du VIF dans les chatteries closes est extrêmement faible compte tenu de la cohabitation pacifique entre des chats habitués les uns aux autres, la structure du groupe étant un paramètre plus important que la taille du groupe en lui-même .

b) Sexe

Les études épidémiologiques montrent que les mâles - principalement non castrés - sont plus fréquemment infectés par le VIF que les femelles :

- Chez les mâles, les chats castrés sont moins exposés au risque d'infection par le VIF que les chats « entiers » : cette plus faible prévalence s'explique par le fait qu'ils ne participent plus aux parades reproductives, principales sources de bagarres et de morsures, mais conservent néanmoins leur comportement agressif de défense territorial .
- Chez les femelles, le risque de contamination reste très élevé comparativement au faible nombre de bagarres auxquelles elles participent par rapport aux mâles : ce paradoxe épidémiologique serait lié au fait que les mâles leur mordent le cou au moment de la reproduction entraînant ainsi une transmission du VIF d'autant plus élevée que les femelles peuvent se reproduire avec plusieurs mâles au cours d'une seule période de chaleur .

c) Âge ^[46]

Le risque de contamination par le VIF augmente parallèlement avec celui de l'âge des chats jusqu'à un point d'inflexion situé entre 6 et 10 ans puis diminue progressivement .

Cette répartition gaussienne s'explique par le fait que les jeunes chats adultes sont plus susceptibles d'être infectés que les chatons ou les vieux chats en raison des bagarres et de morsures plus fréquentes .

d) Race

La race n'est pas considérée comme un facteur de risque de transmission virale mais, du fait d'un mode de vie plus « confiné », les chats pure race apparaissent moins touchés par le VIF que les autres chats .

5) Législation

Selon le *Code Rural et de la Pêche Maritime* (art. 285-1 du titre VI, juin 1989), la vente d'un chat contaminé par le VIF à un acheteur « non éclairé » est considéré comme un vice rédhibitoire (maladie grave, contagieuse et mortelle au même titre que le typhus, la PIF ou le FeLV) .

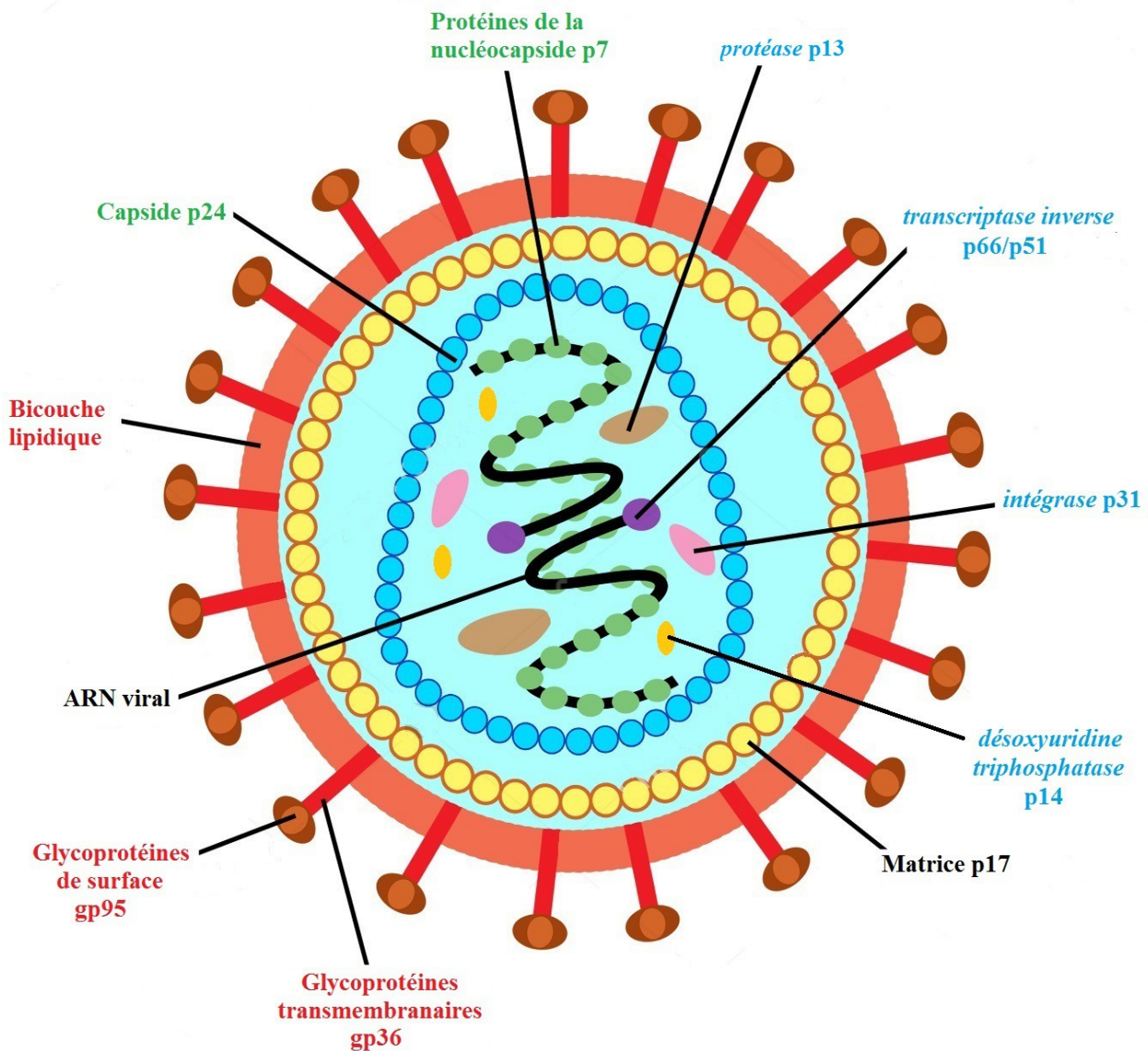
Si le vice rédhibitoire est constaté dans un délai de 30 jours suivant l'acquisition et après obtention d'un certificat de suspicion établi par un vétérinaire, l'acheteur peut poursuivre une action en justice contre le vendeur afin d'obtenir le remboursement intégral de la transaction en échange de la restitution du chat .

II) VIROLOGIE [1,2,3,4,5,6,7,8,9,17,18,21,23,36,43]

A) Structure

Le VIF est un virus constitué d'une enveloppe externe et d'une capside interne qui mesure entre 100 à 125 nm de diamètre .

Figure 2 : Représentation structurale et schématique du VIF



Les différentes protéines structurales et fonctionnelles sont désignées par une lettre p (pour « protéine » ou gp pour « glycoprotéine ») et par un nombre qui représente leur poids moléculaire en kilodalton (kDa) .

1) L'enveloppe externe

Cette structure de forme sphérique, issue de la membrane plasmique de la cellule hôte infectée lors du bourgeonnement viral, est une bicouche lipidique dans laquelle sont incluses des spicules hautement glycosylées associées de façon non covalente :

- **Les glycoprotéines de surface** (SU ou gp95) responsables de la **fixation** de l'enveloppe virale à la membrane de la cellule hôte .
- **Les glycoprotéines transmembranaires** (TM ou gp36) à 2 domaines hydrophobes :
 - Le premier, aussi appelé « peptide de fusion », est situé à son extrémité N-terminale et permet la **fusion** de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte .
 - Le second traverse et ancre cette glycoprotéine à l'enveloppe virale .

Structure la plus externe du VIF, ces glycoprotéines d'enveloppe jouent un rôle prépondérant dans :

- La détermination du tropisme cellulaire du VIF .
- L'identification des différents variants du VIF .
- L'interaction, la fixation, la fusion et la pénétration du VIF dans sa cellule hôte .
- Le ciblage de la réponse immunitaire spécifique anti-VIF .

La bicouche lipidique confère au VIF des caractéristiques physico-chimiques telles que :

- **Une inactivation** aux solvants lipidiques, aux désinfectants chimiques courants (ammonium quaternaire, éthanol ...), à la chaleur (température supérieure à 60°C) et à la dessiccation .
- **Une instabilité** en milieu extérieur (24 à 48 h en milieu humide à température ambiante) .
- **Une résistance** aux rayons ultraviolets et aux rayons X .

Les **protéines de la matrice** (MA ou p17) tapissent la face interne de cette enveloppe, forment la matrice et bordent la capsid .

2) La capside interne

Cette structure, de forme conique caractéristique des lentivirus des non-ongulés, est constituée par l'assemblage de **protéines de la capside** (CA ou p24) et renferme :

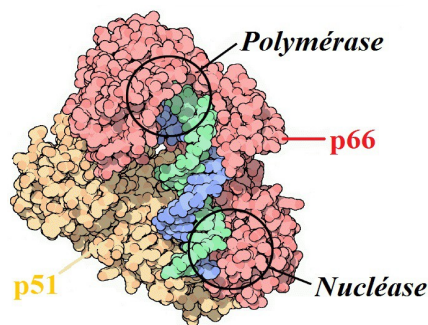
- **Le génome viral** diploïde : 2 ARN viraux monocaténares (environ 9400 paires de bases chacun), identiques entre eux, de polarité positive (ou « brin sens 5'-3' ») et reliés entre eux par des ponts hydrogènes à leur extrémité 5'.
- **Les protéines de la nucléocapside** (NC ou p7), étroitement associées aux 2 ARN viraux, qui jouent un rôle dans la protection du génome virale et l'assemblage des virions matures .
- **Les enzymes virales** : la *transcriptase inverse*, la *protéase*, la *désoxyuridine triphosphatase* et l'*intégrase* .

a) La *transcriptase inverse* (TI ou p66/p51)

La *transcriptase inverse*, commune et caractéristique à tous les Rétrovirus, est une enzyme hétérodimérique constituée de 2 sous-unités protéiques différentes :

- La sous-unité p66 permet la rétro-transcription de l'ARN viral monocaténaire en ADN pro-viral bicaténaire (activité ADN polymérase et ARN/ADN dépendante) et la lyse de l'ARN viral par l'action de la *ribonucléase H* (activité RNase H) .
- La sous-unité p51 possède un rôle uniquement structural .

Figure 3 : **Représentation structurale de la *transcriptase inverse***

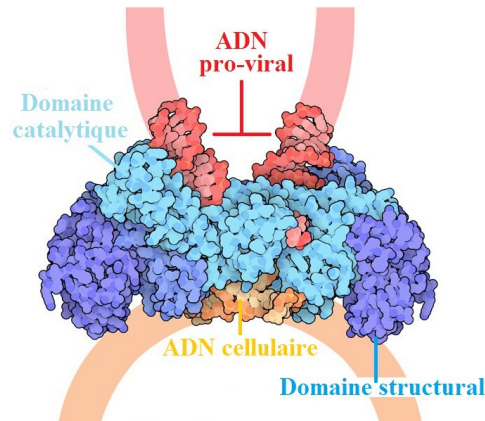


Bien qu'essentiel à la réplication virale et hautement régulé, le mécanisme de rétro-transcription par la *transcriptase inverse* est propice aux erreurs et considéré comme la principale cause de variabilité génétique du VIF .

b) L'*intégrase* (IN ou p31)

L'*intégrase* est une enzyme hétérodimérique qui permet d'intégrer l'ADN pro-viral au génome de la cellule hôte - on parle alors de provirus - afin d'y persister et de s'y répliquer .

Figure 4 : **Représentation structurale de l'*intégrase***

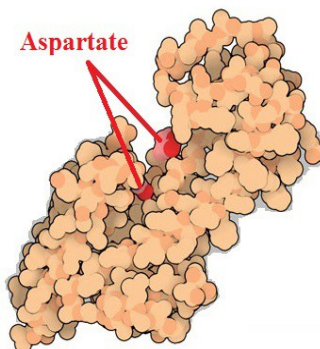


c) La *protéase* (PR ou p13)

La *protéase* est une enzyme homodimérique symétrique et de petite taille qui permet le clivage protéolytique des différents précurseurs protéiques (*gag*, *pol* et *env*) et la production des protéines structurales et/ou fonctionnelles correspondantes, nécessaires et indispensables à la formation de nouveaux virions .

La *protéase* du VIF, et plus largement celle des Rétrovirus, appartient à la famille des « protéases aspartiques » car elle est constituée à son interface d'un site actif composé de 2 résidus d'aspartate qui permettent de catalyser sa réaction de clivage .

Figure 5 : **Représentation structurale de la *protéase***



d) La *désoxyuridine triphosphatase* (DU ou dUTPase ou p14)

La *désoxyuridine triphosphatase* est une enzyme homotrimérique qui, par hydrolyse de la dUTP en dUMP, permet de minimiser l'incorporation de l'uracile (base nucléique pyrimidique spécifique de l'ARN) à la place de la thymine (base nucléique pyrimidique spécifique de l'ADN) dans l'ADN pro-viral lors de sa rétro-transcription .

En son absence, cette anomalie génétique est responsable de la mise en place d'un vaste processus de réparation, médié par l'*uracile glycosylase* permettant l'excision de l'uracile, qui aboutit à la fragmentation génétique de l'ADN et à la mort cellulaire .

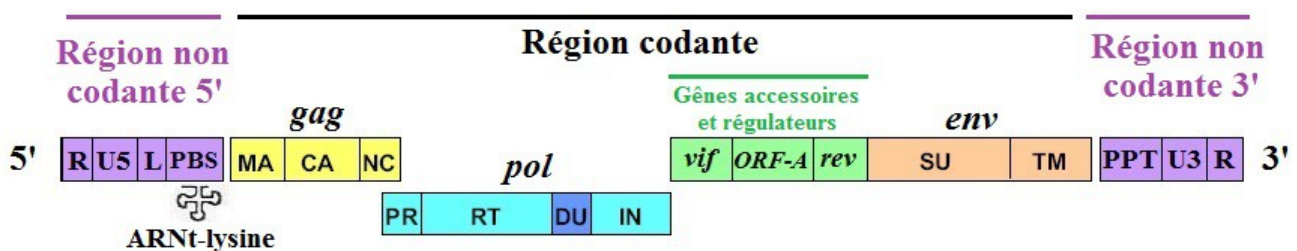
La dUTPase participe donc au bon déroulement de la réplication du VIF et au maintien de l'intégrité du génome viral .

B) Organisation génomique

L'organisation génomique de chaque brin d'ARN du VIF est caractérisée par :

- **2 régions non codantes** à ses extrémités 5' et 3' .
- **3 régions codantes** (*gag*, *pol* et *env*) en son centre .
- **2 gènes accessoires** (*vif* et *ORF-A*) et **1 gène régulateur** (*rev*) à proximité du gène *env* .

Figure 6 : **Représentation schématique de l'organisation génomique de l'ARN du VIF**



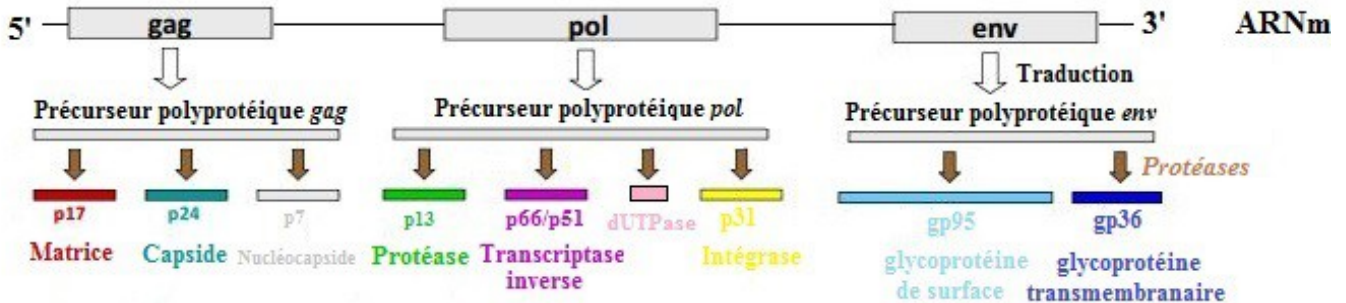
1) Les régions non codantes

Bien que non transcrites et non traduites en protéines, les régions non codantes sont stratégiques car elles correspondent à des signaux nécessaires au bon déroulement de la réplication virale .

- **La région non codante 5'** possède :
 - Une séquence **R** (pour « Repeat » car elle est répétée à l'extrémité 3') qui assure le transfert correct de la chaîne d'acide nucléique lors de la rétro-transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral .
 - Une séquence **U5** (pour « Unique en 5' ») qui intervient dans la terminaison de la synthèse d'ARN viral .
 - Une séquence **L** (pour « Leader ») qui contient 2 parties :
 - les sites d'épissage SD (« site donneur ») et SA (« site accepteur ») qui permettent la formation de plusieurs ARNm à partir d'un seul pré-ARNm par épissage alternatif
 - le signal d'encapsidation ψ qui permet l'assemblage de l'ARN viral au sein des nouveaux virions .
 - Une séquence **PBS** (pour « Primer Binding Site ») qui, associée à un ARNt-Lysine d'origine cellulaire, sert d'amorce pour la *transcriptase inverse* lors de la synthèse de l'ARN viral en ADN(-) .
- **La région non codante 3'** possède :
 - Une séquence **PPT** (pour « PolyPurine Tract ») qui sert d'amorce pour la *transcriptase inverse* lors de la synthèse d'ADN(-) en ADN(+) .
 - Une séquence **U3** (pour « Unique en 3' ») qui contient 3 parties :
 - le signal promoteur « TATA box » qui permet l'initiation de la transcription de l'ADN pro-viral en ARNm .
 - le signal de terminaison qui permet l'arrêt de la transcription des ARNm .
 - le signal de polyadénylation qui permet l'ajout d'une queue Poly(A) lors de la maturation des ARNm .
 - Une séquence **R** identique à celle de la région 5' .

2) Les régions codantes

Figure 7 : Représentation schématique des régions codantes du VIF



Les gènes *gag/pol/env*, initialement transcrits en ARNm, sont traduits sous forme de précurseurs polyprotéiques puis clivés, par les *protéases*, en leurs protéines structurales et/ou fonctionnelles correspondantes tel que :

- Le gène ***gag*** (pour « Group Associated Gene ») code pour les protéines structurales :
 - La **matrice** (MA ou p17) .
 - La **capside** (CA ou p24) .
 - La **nucléocapside** (NC ou p7) .
- Le gène ***pol*** (pour « Polymérase ») code pour les enzymes virales fonctionnelles nécessaires à la réplication :
 - La **protéase** (PR ou p13) .
 - La **transcriptase inverse** (TI ou p66/p51) .
 - La **désoxyuridine triphosphatase** (DU ou dUTPase ou p14) .
 - L'**intégrase** (IN ou p31) .
- Le gène ***env*** (pour « Enveloppe ») code, après une étape de glycosylation, pour les glycoprotéines d'enveloppe :
 - Les **glycoprotéines de surface** (SU ou gp95) .
 - Les **glycoprotéines transmembranaires** (TM ou gp36) .

3) Les gènes accessoires et régulateurs

Outre les gènes majeurs (*gag*, *pol* et *env*) communs à tous les Rétrovirus, le génome du VIF présente également des gènes codant pour de petites protéines aux multiples fonctions et essentielles au bon fonctionnement du cycle réplcatif :

- **Le gène accessoire *vif*** (pour « Virus Infectivity Factor ») code pour la protéine *vif* qui, en contrant l'activité antivirale de certaines enzymes de défense immunitaire, permet d'augmenter le pouvoir infectieux du VIF et ainsi favoriser sa propagation au sein de nouvelles cellules cibles .
- **Le gène accessoire *ORF-A*** (pour « Open Reading Frame A ») code pour la protéine *ORF-A* qui agit comme un puissant activateur de la transcription et favorise la libération des virions néoformés à partir de la cellule hôte .
- **Le gène régulateur *rev*** (pour « Regulation of Expression of Viral proteins ») code pour la phosphoprotéine *rev* qui, en fonction de sa concentration intracellulaire, régule l'export des ARNm viraux non épissés (ARNm type 1 codant pour *gag* et *pol*) et/ou partiellement épissés (ARNm type 2 codant pour *env*) du noyaux vers le cytoplasme afin d'y être traduit .

C) Variabilité génétique

Bien qu'essentiel à la réplcation virale et hautement régulé, la rétro-transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral par la *transcriptase inverse* est un mécanisme complexe responsable de nombreuses mutations génétiques à l'origine de l'apparition des différents variants - ou sous-types - du VIF .

En effet, l'absence d'une fonction de « relecture 3'-5' » par la *transcriptase inverse* permet l'introduction d'erreurs nucléotidiques (substitutions, insertions ou délétions) au sein de l'ADN pro-viral néoformé avec une fréquence relativement élevée (1 erreur pour 10^4 nucléotides intégrés en moyenne) .

Le génome du VIF comprenant environ 10.000 nucléotides, il existe donc environ une différence entre deux « virus frères » .

Ce taux d'erreurs, commun à tous les Rétrovirus, joue un rôle d'autant plus important dans la diversité génétique du VIF que celui-ci présente un taux de réplication élevé (chaque cellule infectée génère plusieurs milliers de nouvelles particules virales) et qu'il peut engendrer des recombinaisons génétiques aléatoires au sein des différents variants .

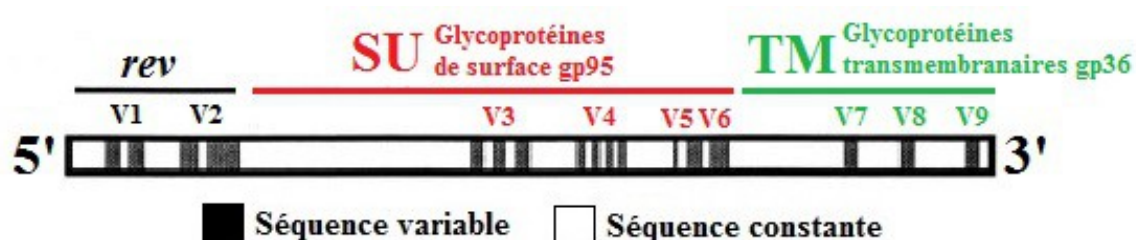
Cependant, toutes les régions codantes du VIF ne supportent pas ces variabilités génétiques de la même manière :

- Les gènes codant pour les protéines structurales (*gag*) et/ou les enzymes virales fonctionnelles (*pol*) ne peuvent pas tolérer un haut degré de mutation car cela entraîne la production de virions incapables de se répliquer correctement et la disparition de leurs variants correspondants par un phénomène de sélection négatif .
- Les gènes *env* peuvent tolérer un haut degré de mutation car cela entraîne l'apparition de variants aux glycoprotéines d'enveloppe « mutantes » permettant ainsi l'adaptation et l'échappement du virus à la réponse immunitaire par un phénomène de sélection positive .

Les gènes *gag* et *pol* sont donc typiquement plus conservés que les gènes *env* qui, eux, sont hautement variables et peuvent présenter d'importantes divergences génétiques entre ses différents variants .

L'analyse comparative des gènes *env* isolés à partir de différents variants a ainsi permis de définir un modèle génétique simplifié des glycoprotéines d'enveloppe du VIF caractérisé par 9 régions **variables** (V1 à V9), dans lesquelles sont concentrées les mutations génétiques, séparées entre elles par des régions **constantes** conservées au cours de l'évolution .

Figure 8 : Représentation schématique du gène *env*



V1 et V2 sont localisées dans le premier exon du gène rev et ne sont pas présentes dans la protéine env mature du fait d'un processus protéolytique .

De cette variabilité génétique de la région *env*, et notamment de ses régions V3 à V5 qui sont considérées comme les déterminants antigéniques majeurs de la réponse immunitaire, est née une classification des variants du VIF en 5 sous-types distincts (A, B, C, D et E) .

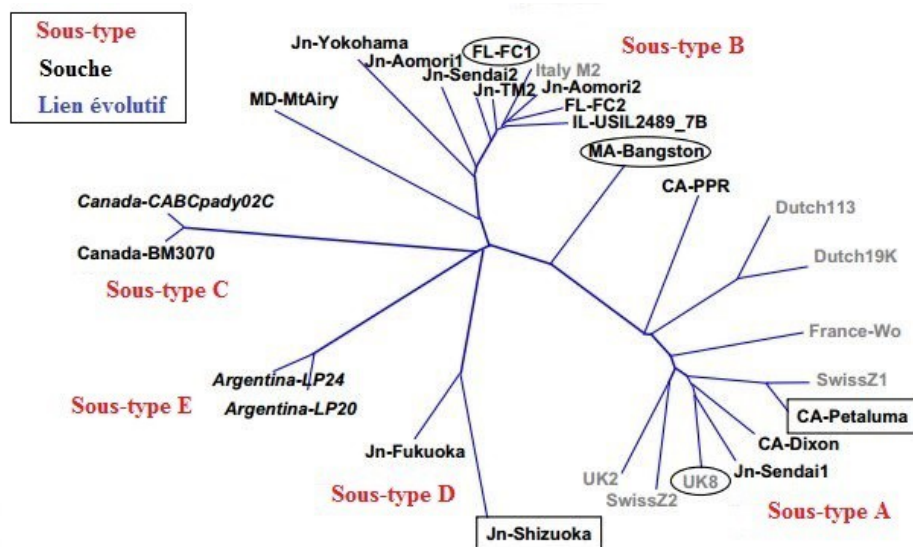
Figure 9 : Répartition géographique des sous-types du VIF



Les sous-types A et B du VIF sont les plus couramment rencontrés dans le monde .

A l'intérieur de chaque sous-type de nombreuses souches différentes ont également été identifiées, témoignant ainsi de la capacité du VIF à s'adapter aux différentes pressions immunitaires et sélectives appliquées par l'hôte en fonction de leur répartition géographique .

Figure 10 : Arbre phylogénétique des principales souches du VIF



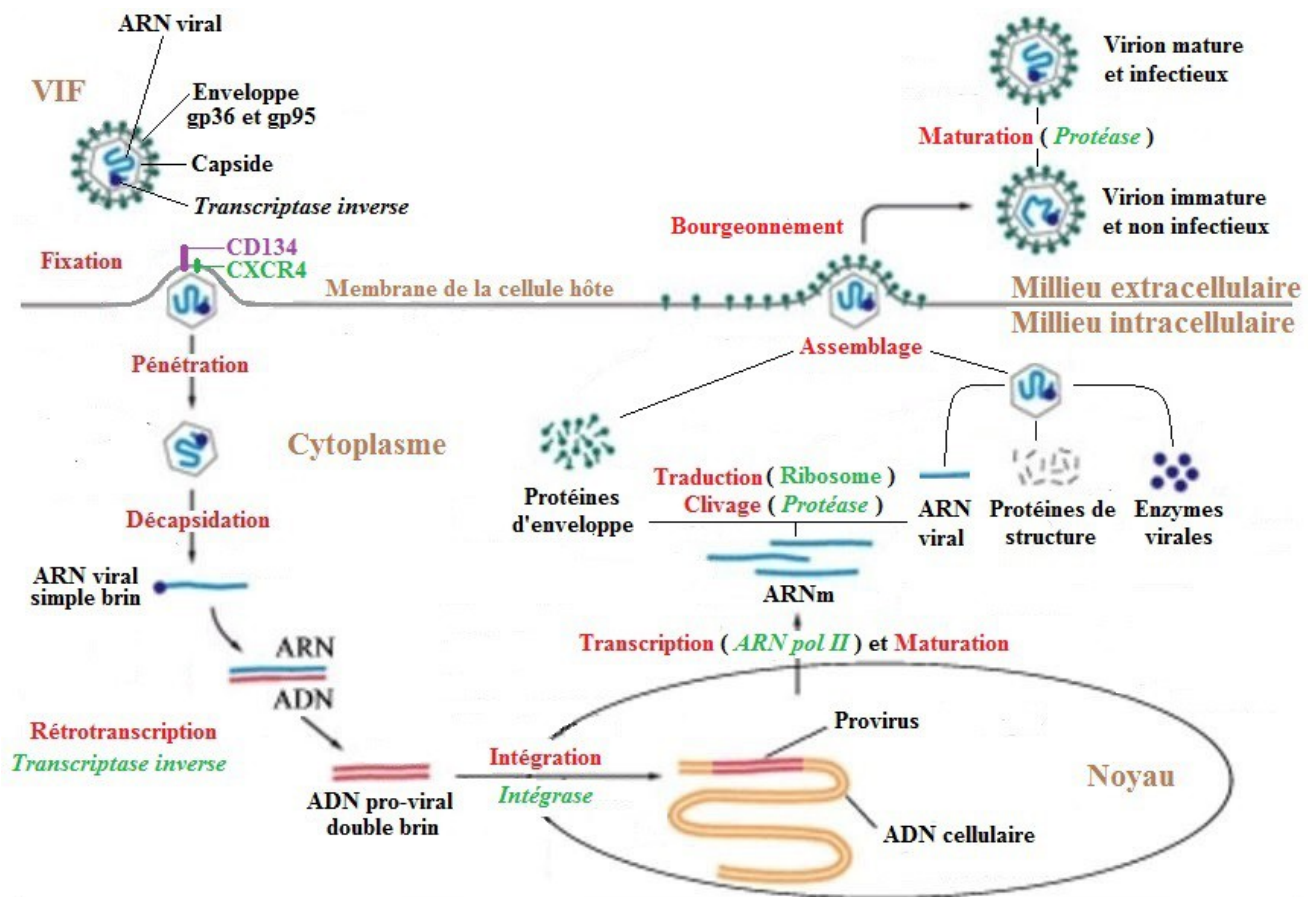
L'ensemble des variabilités génétiques du VIF favorisent donc l'apparition de nouveaux sous-types et de nouvelles souches pouvant échapper à la réponse immunitaire et/ou modifier leurs caractéristiques virologiques .

D) Cycle de réplication

Comme tous les virus, le VIF est un parasite intracellulaire obligatoire ne pouvant se répliquer qu'à l'intérieur d'une cellule hôte et qui est dépendant, compte tenu de la taille limitée de son génome, du système enzymatique et des organites présents au sein de cette dernière .

Le cycle de réplication du VIF est un mécanisme complexe et hautement régulé qui, par détournement de la machinerie cellulaire de son hôte, permet la production et la multiplication de nouveaux virions infectieux .

Figure 11 : Cycle de réplication du VIF

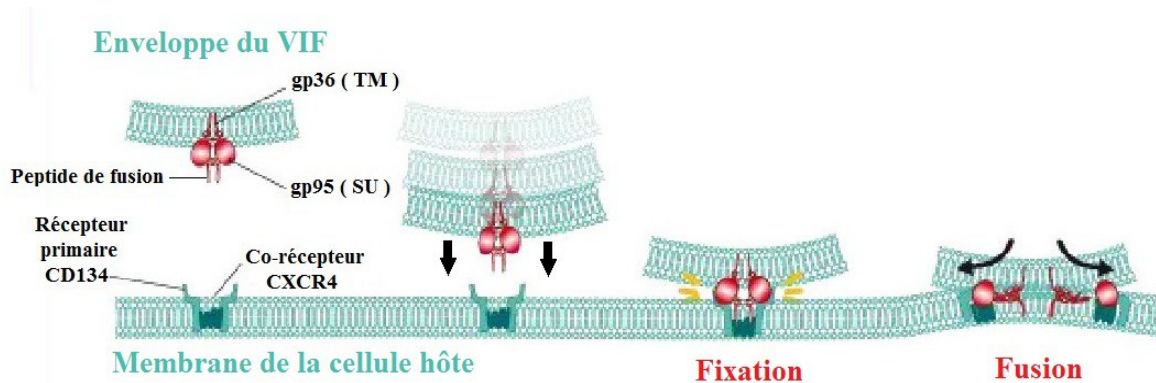


1) Fixation, fusion, pénétration et décapsidation

La fixation de la glycoprotéine de surface gp95 du VIF au récepteur primaire CD134 de la cellule hôte entraîne un changement conformationnel du complexe « gp95-CD134 » se traduisant par l'exposition de la région variable V3 de la gp95 qui possède la particularité de se fixer sur le co-récepteur à chimiokines CXCR4 de la cellule hôte .

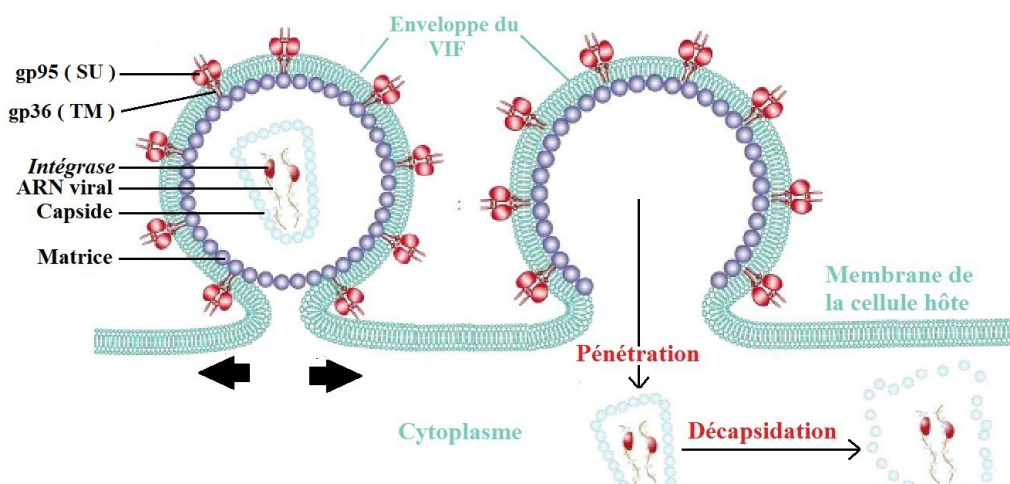
Cette interaction trimérique « CXCR4-gp95-CD134 » entraîne un réarrangement structural de la glycoprotéine transmembranaire gp36 du VIF qui se replie sur elle-même pour permettre le rapprochement et la fusion, par pénétration du « peptide de fusion », de l'enveloppe du VIF avec la membrane de la cellule hôte .

Figure 12 : **Fixation et fusion du VIF avec la membrane de la cellule hôte**



Cette fusion membranaire permet la pénétration de la capside virale dans le cytoplasme de la cellule hôte qui, après décapsidation, libère ses 2 ARN viraux et les enzymes virales associées .

Figure 13 : **Pénétration et décapsidation du VIF dans la cellule hôte**

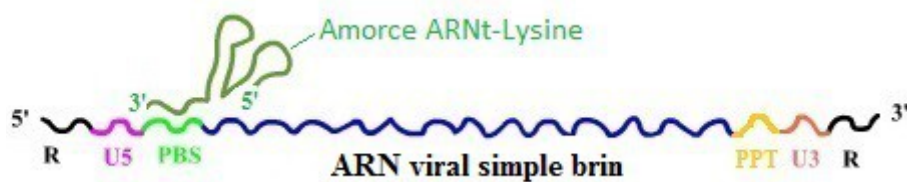


2) Rétro-transcription

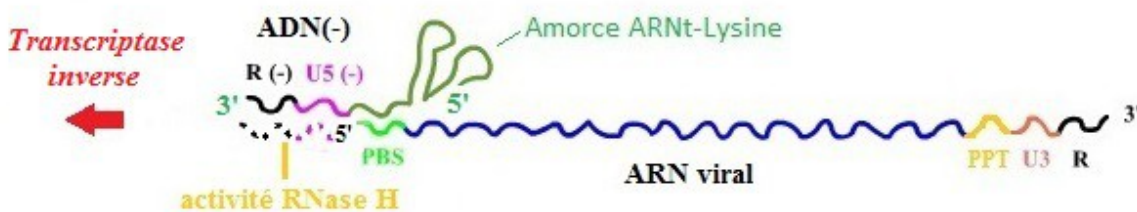
Dans le cytoplasme de la cellule hôte, la formation de l'ADN pro-viral double brin à partir d'un brin d'ARN viral est rendue possible grâce à l'action de la *transcriptase inverse*, commune et caractéristique à tous les Rétrovirus, selon un mécanisme complexe et hautement régulé .

Figure 14 : Étapes de la rétro-transcription virale lors du cycle de réplication du VIF

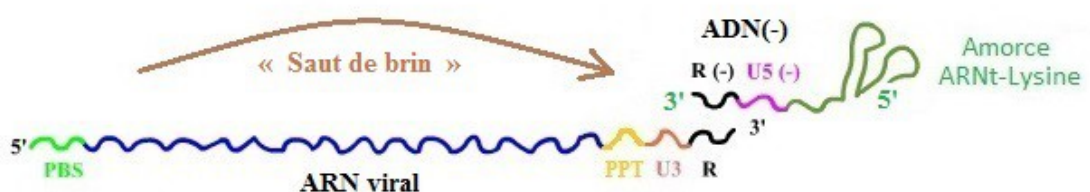
1. L'ARNt-Lysine d'origine cellulaire se fixe sur la séquence PBS en 5' de l'ARN viral et joue le rôle d'amorce pour la *transcriptase inverse* .



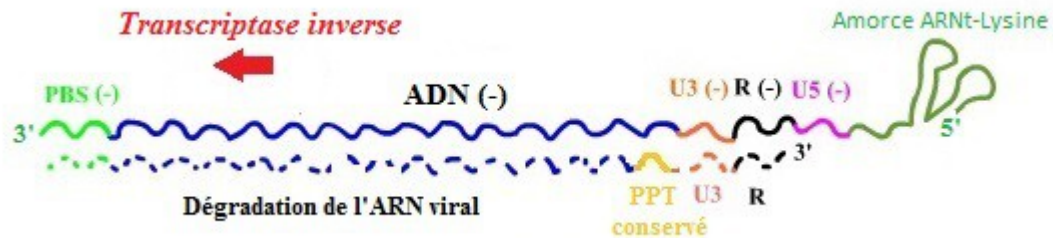
2. La *transcriptase inverse* débute la synthèse du brin d'ADN(-) avec la polymérisation des séquences U5(-) et R(-) complémentaires à celles de l'ARN viral (activité ADN polymérase et ARN dépendante) puis dégrade l'ARN viral jusqu'à sa séquence PBS grâce à l'action de la *ribonucléase H* (activité RNase H) .



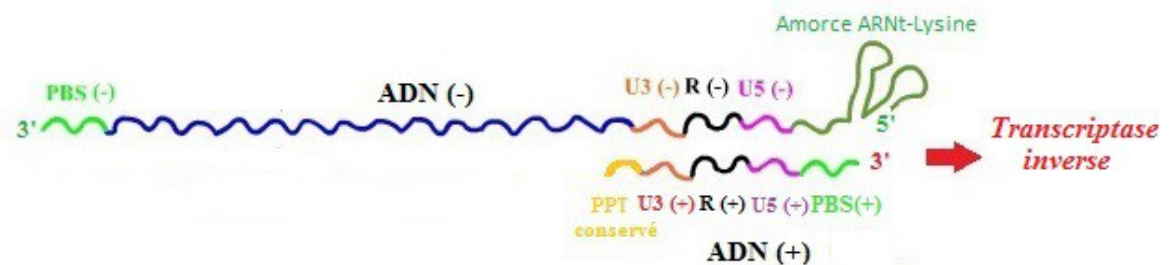
3. Par « saut de brin », l'ADN(-) en formation se déplace et s'hybride par complémentarité à la séquence R située en 3' de l'ARN viral .



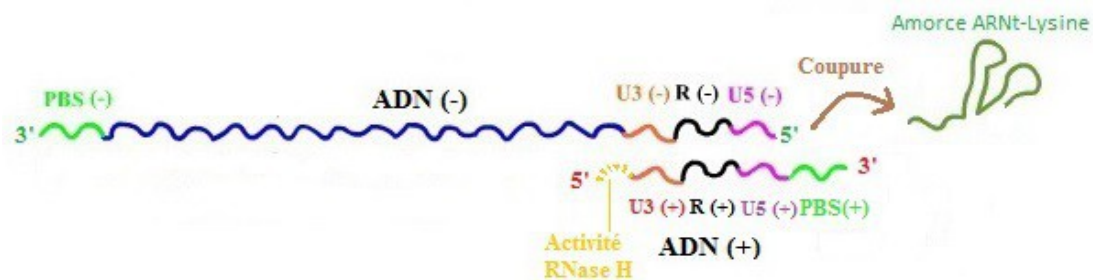
4. La *transcriptase inverse* poursuit la synthèse de l'ADN(-) vers son extrémité 3' et dégrade le brin d'ARN viral (seule sa séquence PPT en 3' est conservée car elle présente une résistance à l'activité RNase H de la *transcriptase inverse* et servira d'amorce pour la synthèse du brin d'ADN(+)).



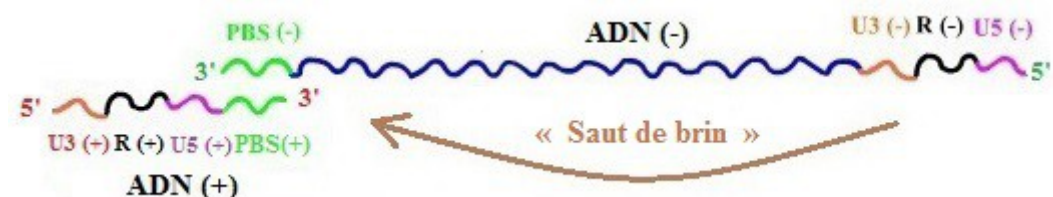
5. La *transcriptase inverse* débute la synthèse du brin d'ADN(+) avec la polymérisation des séquences U3(+), R(+), U5(+) et PBS(+) complémentaires à celle de l'ADN(-) (activité ADN polymérase et ADN dépendante).



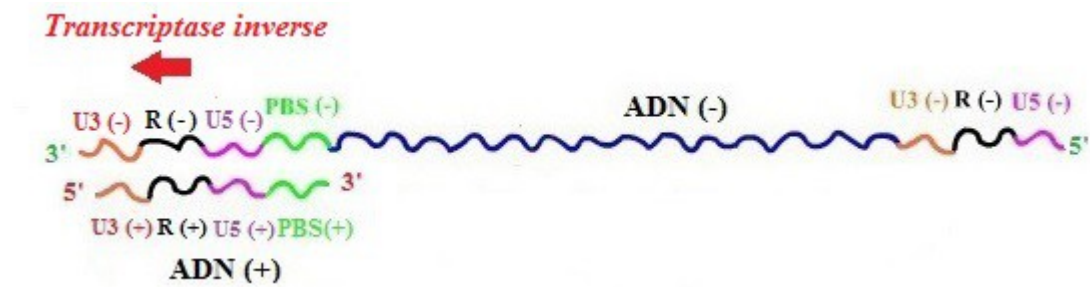
6. La *transcriptase inverse* dégrade la séquence PPT restante de l'ARN viral (activité RNase H) et effectue une coupure spécifique au niveau de l'ARNt-Lysine du brin d'ADN(-)



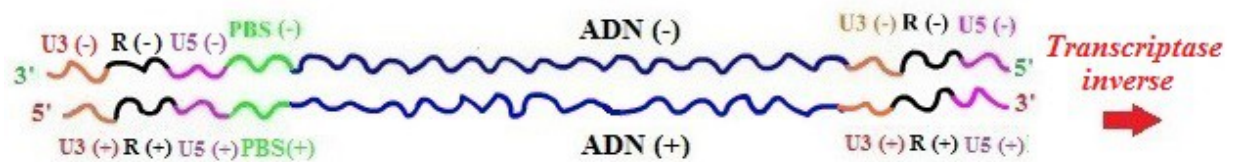
7. Par « saut de brin », l'ADN(+) en formation se déplace et s'hybride par complémentarité à la séquence PBS située en 3' de l'ADN(-) et servira d'amorce pour la *transcriptase inverse* .



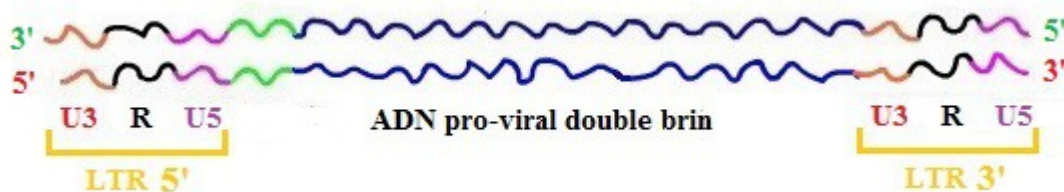
8. La *transcriptase inverse* termine de la synthèse du brin d'ADN(-) vers son extrémité 3' avec la polymérisation des séquences U5(-), R(-) et U3(-) complémentaires à celles de l'ADN(+).



9. La *transcriptase inverse* termine la synthèse du brin d'ADN(+) vers son extrémité 3' avec la polymérisation des séquences U3(+), R(+) et U5(+) complémentaires à celles de l'ADN(-).



10. Le résultat final est un ADN pro-viral bicaténaire et linéaire qui possède à ses deux extrémités des segments identiques « U3-R-U5 » ou LTR (pour « Long Terminal Repeat »).



Bien qu'identiques entre elles, les séquences LTR ne jouent pas le même rôle :

- **LTR en 5'** contient un signal promoteur « TATA box » qui est un puissant initiateur de la transcription de l'ADN pro-viral en ARNm .
- **LTR en 3'** est un signal de terminaison et de polyadénylation des ARNm .

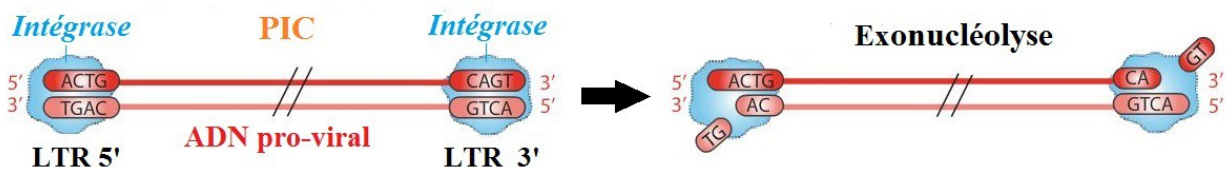
L'ADN pro-viral néoformé est alors associé à l'*intégrase* pour former un « Complexe Pré-Intégratoire » (ou PIC) qui migre, à l'aide des microtubules cellulaires, jusque dans le noyau de son hôte afin d'y intégrer son génome viral .

3) Intégration

Une fois à l'intérieur du noyau, l'ADN pro-viral s'intègre dans le génome de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'*intégrase*.

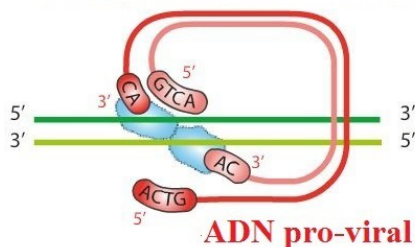
Figure 15 : Étapes de l'intégration pro-virale lors du cycle de réplication du VIF

1. L'*intégrase* fixe les séquences LTR situées aux deux extrémités de l'ADN pro-viral et clive, par activité exonucléase, deux nucléotides terminaux à l'extrémité 3' de chacun de ses brins.

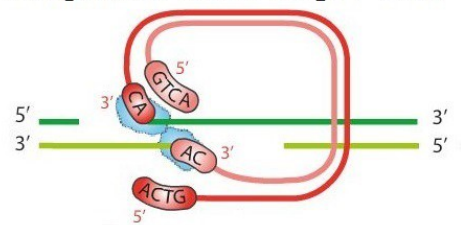


2. L'*intégrase* clive les liaisons phosphodiesteres de l'ADN cellulaire et soustrait quelques nucléotides afin d'y intégrer aléatoirement, par « transfert de chaîne », les extrémités clivées 3' de l'ADN pro-viral et les lie de façon covalente à l'ADN cellulaire grâce à une réaction de trans-estérification.

Clivage de l'ADN cellulaire

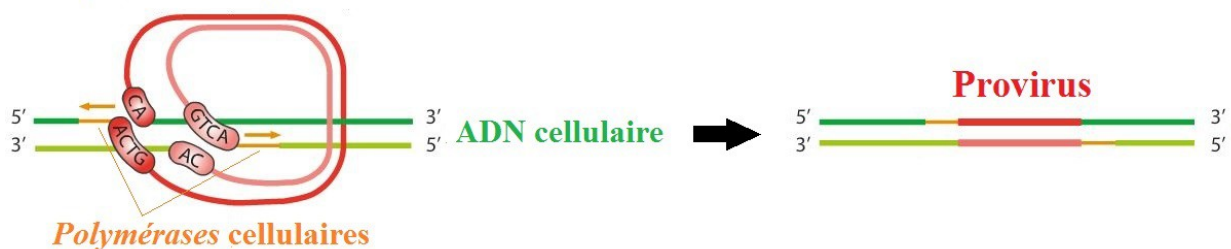


Intégration de l'ADN pro-viral



3. Des *polymérases* cellulaires réparent les séquences nucléotidiques cellulaires manquantes et les ligaturent avec les extrémités 5' de l'ADN pro-viral aboutissant ainsi à un ADN pro-viral intégré - ou provirus - à celui de l'ADN cellulaire.

Réparation et ligaturation



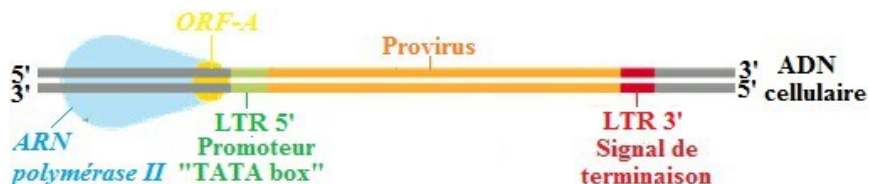
4) Transcription et maturation

a) Transcription

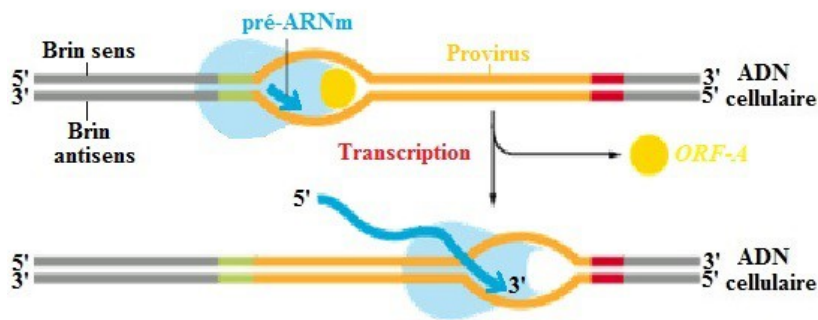
Une fois intégré au génome de la cellule hôte, l'ADN pro-viral bicaténaire est transcrit en pré-ARNm monocaténaire (ou transcrit primaire d'ARN) grâce à l'action de l'*ARN polymérase II* (ou *ARN pol II*) issue de la machinerie cellulaire .

Figure 16 : Étapes de la transcription pro-virale lors du cycle de réplication du VIF

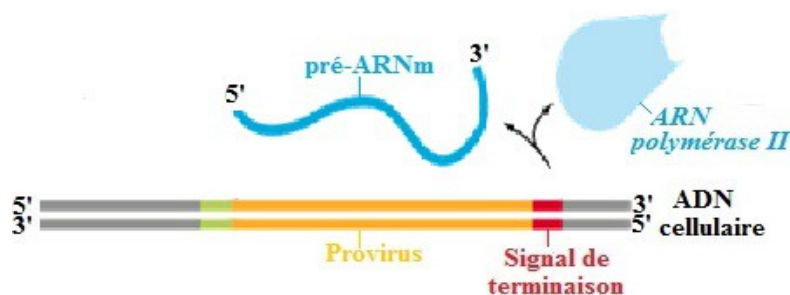
1. **Initiation** : L'*ARN pol II*, associée à la protéine accessoire *ORF-A*, écarte les deux brins d'ADN pro-viral et se fixe sur le promoteur « TATA box » situé dans sa séquence LTR en 5' .



2. **Élongation** : La dislocation de la protéine accessoire *ORF-A* marque le début de la transcription, par l'*ARN pol II*, du brin d'ADN pro-viral antisens 3'-5' en un pré-ARNm synthétisé dans le sens 5'-3' .



3. **Terminaison** : L'*ARN pol II* reconnaît le signal de terminaison située dans la séquence LTR en 3' de l'ADN pro-viral qui marque la fin de la transcription caractérisée par la libération du pré-ARNm, le départ de l'*ARN pol II* et la fermeture des brins d'ADN pro-viral .



Le même brin d'ADN pro-viral pouvant être transcrit plusieurs fois, le résultat final est une multitude de pré-ARNm :

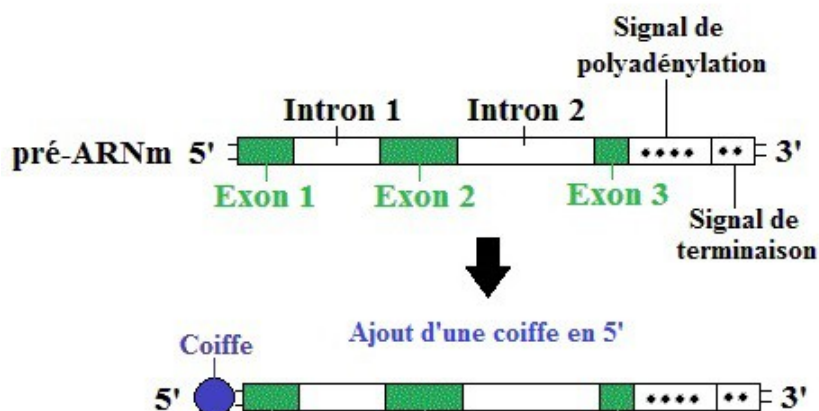
- Semblables entre eux (ou transcrits primaires d'ARN « uniques ») .
- Identiques au brin d'ADN pro-viral sens 5'-3' de polarité positif, à la différence des bases thymine (nucléotide spécifique de l'ADN) remplacées par des bases uracile (nucléotide spécifique de l'ARN) .
- Qui vont servir :
 - d'ARN viral (séquence complète du génome diploïde des futurs particules virales) .
 - d'ARNm (séquence codante pour les protéines structurales et/ou fonctionnelles) après maturation post-transcriptionnelle .

b) Maturation

Les pré-ARNm ainsi formés sont constitués d'une succession d'**introns** (régions non codantes et non traduites en protéine) alternés d'**exons** (régions codantes et traduites en protéine) et doivent subir plusieurs étapes de maturation pour donner un ARNm mature .

Figure 17 : **Étapes de la maturation des ARNm lors du cycle de réplication du VIF**

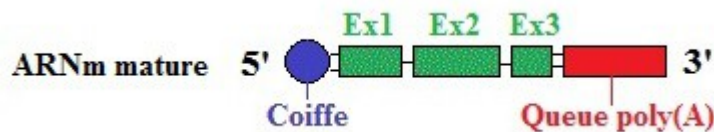
1. Ajout d'une coiffe méthylguanosine sur l'extrémité 5' du pré-ARNm qui permet sa protection contre l'action dégradante des *exonucléases*, son export nucléo-cytoplasmique et l'initiation de sa traduction en protéine par le recrutement de ribosomes .



2. Clivage du signal de polyadénylation sur l'extrémité 3' du pré-ARNm et ajout, grâce à l'action d'une *poly(A) polymérase*, d'une queue poly(A) composée de nombreux résidus adénine et possédant les mêmes fonctions que la coiffe en 5'.

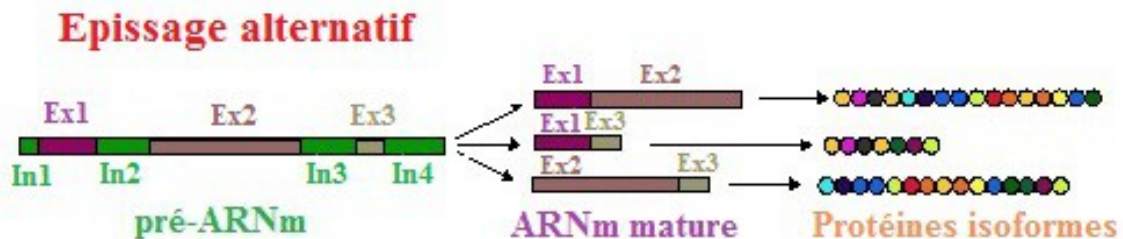


3. Épissage des pré-ARNm grâce à l'action de spliceosomes (complexes ribonucléoprotéiques) qui excisent ses introns et ligaturent ses exons pour former un ARNm mature.



Les exons sont spécifiquement ciblés au niveau de leurs sites d'épissage donneurs et accepteurs, en vue de leur conservation ou élimination au sein de l'ARNm mature, suivant diverses combinaisons qui mènent à la création de plusieurs types d'ARNm à partir d'un seul pré-ARNm : c'est l'épissage alternatif.

Figure 18 : Principe de l'épissage alternatif



Dans le cas du VIF, l'épissage alternatif permet la production de 3 types d'ARNm matures qui vont être exportés dans le cytoplasme, via les pores nucléaires, afin d'y être traduits en précurseurs protéiques :

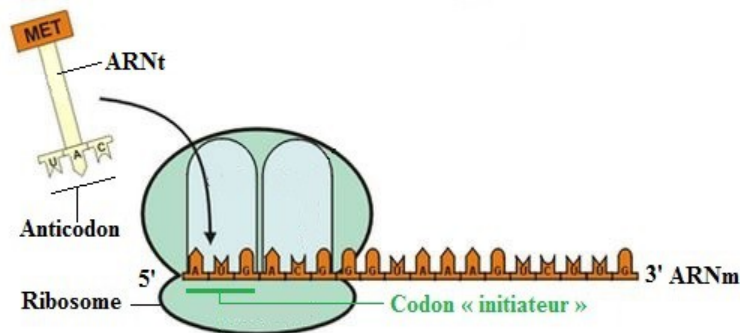
- **ARNm type I** : ARNm *gag-pol* (ou ARNm non épissés) qui permettent la synthèse des protéines structurales et des enzymes virales .
- **ARNm type II** : ARNm *env* (ou ARNm partiellement épissés) qui permettent la synthèse des glycoprotéines d'enveloppe .
- **ARNm type III** : ARNm totalement épissés qui permettent la synthèse des protéines accessoires et régulatrices .

5) Traduction

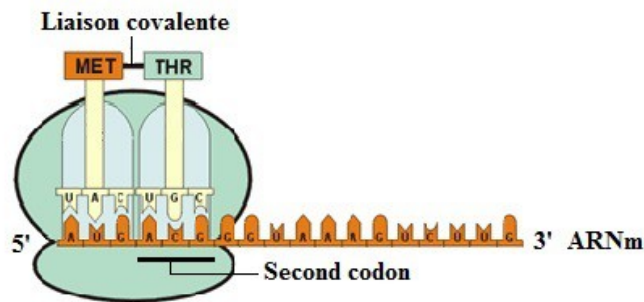
Dans le cytoplasme de la cellule hôte, les ARNm matures sont traduits en précurseurs protéiques grâce à l'action de ribosomes cellulaires .

Figure 19 : **Étapes de la traduction des ARNm lors du cycle de réplication du VIF**

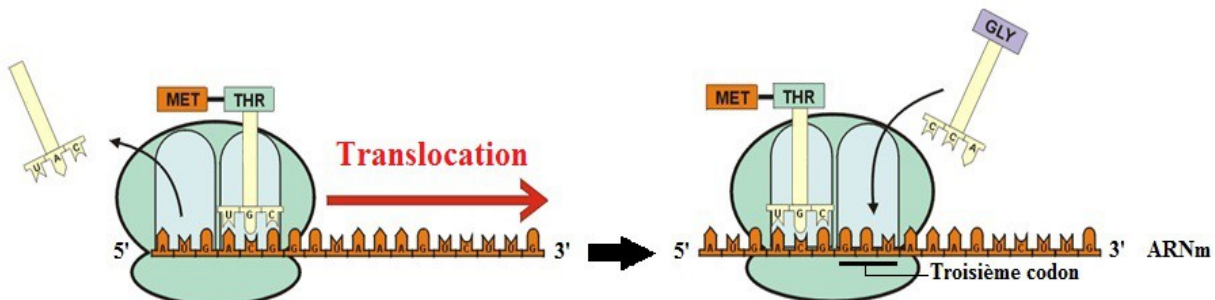
1. **Initiation** : Recrutement d'un ribosome (complexe ribonucléoprotéique) sur l'extrémité 5' de l'ARNm puis fixation d'un ARNt portant une méthionine spécifique et complémentaire à son codon « initiateur » AUG (triplet de nucléotides Adénine-Uracile-Guanine) .



2. **Élongation** : Fixation d'un second ARNt portant un acide aminé spécifique et complémentaire au second codon de l'ARNm puis formation d'une liaison covalente entre les deux acides aminés .

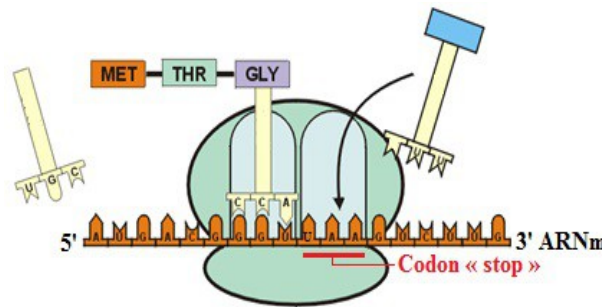


Le premier ARNt quitte le ribosome et celui-ci avance d'un codon, par translocation, le long de l'ARNm avant qu'un troisième ARNt, portant un acide aminé spécifique et complémentaire au troisième codon de l'ARNm, ne vienne se fixer .



Plusieurs cycles d'élongation se répètent ainsi dans un processus dynamique où :

- Chaque codon de l'ARNm est associé à l'anticodon de l'ARNt portant un acide aminé complémentaire et spécifique .
 - Chaque nouvel ARNt qui se fixe hérite de la chaîne peptidique en formation du précédent .
- 3. Terminaison :** Arrêt de la synthèse peptidique lorsque le ribosome atteint l'un des trois codons « stop » (UAA, UAG ou UGA) et libération du précurseur protéique .



Dans le cas du VIF, le mécanisme de traduction des ARNm peut être divisé en deux temps :

- **Temps 1 :** seuls les ARNm type III (ou ARNm totalement épissés) sont exportés vers le cytoplasme et abondamment traduits, par des ribosomes libres, en protéines régulatrices (*rev*) et accessoires (*vif* et *ORF-A*) déjà fonctionnelles .
- **Temps 2 :** lorsque la concentration intracellulaire de la protéine *rev* atteint un niveau seuil, il y a stimulation de l'exportation nucléo-cytoplasmique des :
 - Des ARN viraux (séquences complètes du génome diploïde des futurs particules virales).
 - Des ARNm *gag-pol* (ou ARNm non épissé) qui sont traduits par des ribosomes libres pour donner naissance à deux types de précurseurs protéiques :
 - des précurseurs *gag* (90 %) .
 - des précurseurs *gag-pol* (10 %) par décalage du cadre de lecture du ribosome .
 - Des ARNm *env* (ou ARNm partiellement épissés) qui sont successivement :
 - traduits par des ribosomes liés au réticulum endoplasmique en précurseurs *env* .
 - glycosylés (réaction enzymatique qui lie de façon non covalente un glucide à une protéine afin d'augmenter sa résistance à la protéolyse) dans l'appareil de Golgi .
 - clivés par des *protéases* cellulaires en glycoprotéines de surface (SU ou gp95) et glycoprotéines transmembranaires (TM ou gp36) qui migrent et s'ancrent dans la membrane de la cellule hôte .

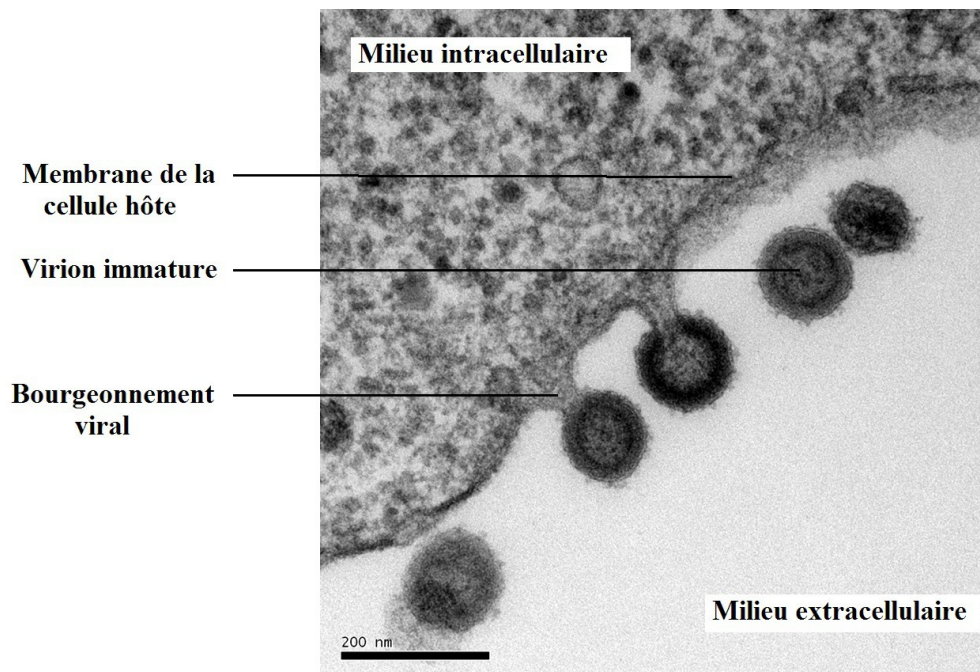
6) Assemblage et bourgeonnement

Stade final de la réplication du VIF, l'assemblage et la libération des nouveaux virions infectieux peut être divisé en deux phases :

- **Phase 1** : Les précurseurs protéiques viraux (*gag* et *gag-pol*) et les deux ARN viraux (associés à l'ARNt-Lysine d'origine cellulaire) migrent vers la face interne de la membrane de la cellule hôte sous le contrôle des protéines accessoires *vif* et *ORF-A* .

Les domaines MA (matrice) et NC (nucléocapside) des précurseurs *gag* et *gag-pol* interagissent respectivement avec la membrane cellulaire et le signal d'encapsidation ψ des ARN viraux pour former une structure globulaire, dans laquelle capsid et matrice sont indifférenciées, qui est libérée de la cellule infectée par bourgeonnement en emportant avec elle une partie de la membrane cellulaire dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines d'enveloppe .

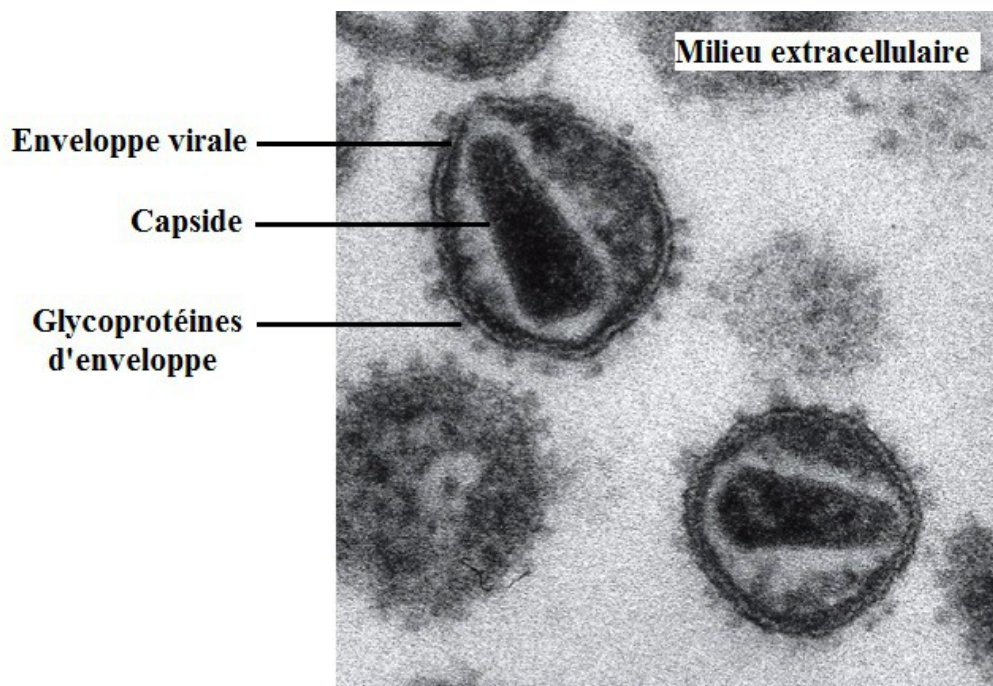
Figure 20 : **Observation du bourgeonnement d'un Rétrovirus**
au microscope électronique



Les virions ainsi relargués sont encore immatures et doivent subir un processus protéolytique, médié par les protéases virales, pour acquérir leur forme finale et infectieuse .

- **Phase 2** : Au sein du virion immature, des interactions entre les différents précurseurs *gag* et *gag-pol* entraînent une « auto-activation » des *protéases* virales (PR ou p13) qui clivent ces derniers en leurs protéines structurales et/ou fonctionnelles correspondantes, puis se réarrangent pour former les différentes couches du virion mature et infectieux :
 - Les protéines de la matrice (MA ou p17) tapissent la face interne de l'enveloppe virale .
 - Les protéines de la capsid (CA ou p24) se condensent et s'assemblent en une capsid de forme conique caractéristique qui renferme :
 - les protéines de la nucléocapsid (NC ou p7) associées aux 2 ARN viraux .
 - l'ensemble des enzymes virales : la *protéase* (PR ou p13), la *transcriptase inverse* (TI ou p66/p51), la *désoxyuridine triphosphatase* (DU ou dUTPase ou p14) et l'*intégrase* (IN ou p31) .

Figure 21 : **Observation d'un Rétrovirus mature et infectieux**
au microscope électronique



Le résultat final est donc un virion du VIF mature et infectieux prêt à contaminer d'autres cellules cibles afin d'y entamer un nouveau cycle de réplication nécessaire à sa propagation .

III) PATHOLOGIE [1,2,3,4,5,6,7,17,23,24]

A) Signes biologiques [8,9,15,16,19,20,21,22,27,41]

1) Paramètres immunologiques et virologiques

a) Rappel

La compréhension de la pathogenèse du VIF passe par celle des bases immunologiques du contrôle des infections virales qui peuvent se diviser en trois temps :

1. **La barrière cutané-muqueuse** joue un rôle mécanique essentiel pour empêcher les pathogènes viraux de pénétrer dans l'organisme via des microtraumatismes .
2. **L'immunité innée**, réponse immédiate et non spécifique de l'agent viral, est la première ligne de défense immunitaire de l'organisme .

Au niveau du site d'infection, la barrière cutané-muqueuse sécrète des cytokines qui permettent :

- L'apparition d'une réaction inflammatoire .
- Le recrutement par chimiotactisme de cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques) et de cellules lytiques NK.
- L'activation du système du complément (ensemble de protéines plasmatiques impliquées dans la destruction des pathogènes viraux par processus phagocytaire [via l'opsonisation] et lyse cellulaire [via la formation de pores membranaires]) .

Cette réponse initiale interfère avec la réplication virale et entraînent la mise en place d'une défense adaptative .

3. **L'immunité acquise ou adaptative**, réponse tardive et spécifique de l'agent viral, est la deuxième ligne de défense immunitaire de l'organisme .

Cette réponse est localisée dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques drainant le site d'infection) et consécutive à la reconnaissance de l'antigène viral présenté par les « Cellule Présentatrice d'Antigènes » (ou CPA) telles que les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B .

Cette réponse est caractérisée par l'activation, la sélection clonale et la prolifération des :

- LTCD4 naïfs en cellules effectrices Th1 et/ou Th2 .
- Lymphocytes B en plasmocytes (cellules sécrétrices d'anticorps) .

Les LTCD4 Th1 participent à la réponse immunitaire à **médiation cellulaire** et sont caractérisés par la sécrétion de cytokines :

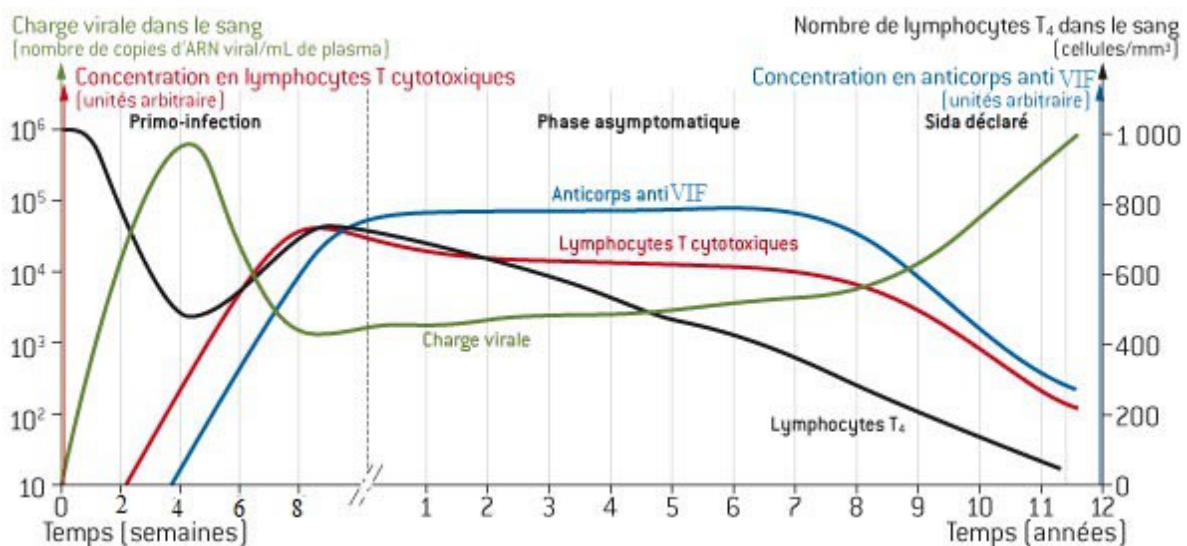
- IL-2 qui stimule la lyse des cellules infectées par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les cellules NK (pour « Natural Killer ») .
- INF- γ qui stimule la phagocytose des cellules infectées par les macrophages .

Les LTCD4 Th2 participent à la réponse immunitaire à **médiation humorale** et sont caractérisés par la sécrétion de cytokines IL-4 qui stimule la production, après différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, d'anticorps neutralisants plasmatiques spécifiquement dirigés contre les épitopes antigéniques de l'enveloppe virale qui bloquent la fixation et la pénétration du virus dans les cellules saines .

b) Primo-infection

Cette phase aiguë (1 à 2 mois) est caractérisée par une invasion et une réplication massive du VIF dans l'ensemble des cellules mononuclées du sang périphérique avec un pic de la virémie détectable au 21ème jour : le risque de contagion est beaucoup plus élevé durant la primo-infection que lors de tout autre phase de l'infection .

Figure 22 : **Évolution des paramètres immunologiques et virologiques au cours de l'infection par le VIF**



La **réponse immunitaire innée** du chat, initiale et précoce, est d'autant plus inefficace qu'elle facilite paradoxalement la dissémination du virus en augmentant localement la quantité de cellules cibles du VIF au niveau du site d'infection et des organes lymphoïdes secondaires (site de stockage, rencontre et activation des lymphocytes T/B avec les CPA) .

La réplication intense du virus dans les LTCD4, principales cibles et réservoir du VIF, entraîne donc leur destruction massive dans un processus dynamique où chaque cellule infectée génère plusieurs milliers de nouvelles particules virales .

Au pic de la virémie l'organisme du chat met alors en place la **réponse immunitaire adaptative** qui permet de corriger partiellement le nombre de LTCD4 et de diminuer la charge virale .

Cette réponse spécifique, médiée par les LTCD4, est basée sur deux axes synergiques :

1. **Une réponse cellulaire** caractérisée par la production de **LTCD8 cytotoxiques anti-VIF** qui permettent la lyse des cellules infectées via la sécrétion d'enzymes toxiques .

Minoritairement, ces LTCD8 semblent également posséder une activité non cytotoxique caractérisée par la sécrétion de :

- Cytokines ($\text{INF-}\gamma$, le $\text{TNF-}\alpha$ et $\text{TNF-}\beta$) qui permettent de bloquer la réplication du VIF dans les LTCD4 .
- Chimioquinas (RANTES, $\text{MIP-1}\alpha$ et $\text{MIP-1}\beta$) qui permettent de réduire la pénétration du VIF dans les LTCD4 en bloquant le co-récepteur CXCR4 .

Les LTCD8 cytotoxiques anti-VIF ne sont cependant pas capables d'éliminer les virus libres dans le sang : c'est le rôle de la réponse humorale .

2. **Une réponse humorale** caractérisée par la production plasmatique d'**anticorps neutralisants anti-VIF** qui, par agglutination sur les glycoprotéines d'enveloppe virales et encombrement spatial, forment un complexe immun « VIF-anticorps » qui bloque la fixation et la pénétration du virus dans les cellules saines avant d'être éliminé par les cellules phagocytaires .

Les anticorps anti-VIF ne sont cependant pas efficaces sur les cellules déjà infectées : c'est le rôle de la réponse cellulaire .

Durant la primo-infection les anticorps anti-VIF ne sont pas encore détectables par les techniques de diagnostic sérologique (ELISA et Western Blot) car trop peu nombreux : on parle de fenêtre sérologique (le chat est alors infectieux mais sérologiquement négatif) .

La séroconversion correspond au passage de la séronégativité (absence d'anticorps anti-VIF détectables) à la séropositivité (présence d'anticorps anti-VIF détectables) .

Orchestrée par les LTCD4, l'apparition de la réponse spécifique anti-VIF (humorale et cellulaire) joue donc un rôle majeur dans le contrôle de la réplication virale et marque le début de la phase asymptomatique .

c) Phase asymptomatique

Cette phase chronique (5 à 12 ans) est caractérisée par un état **cliniquement latent** (absence de signes cliniques et/ou d'infections opportunistes) mais paradoxalement **biologiquement actif** (persistance d'une réplication virale partiellement contrôlée par la mise en place de la réponse spécifique anti-VIF) .

On assiste à un « équilibre » entre le VIF et le système immunitaire du chat où le rapport entre production et destruction de cellules infectées est relativement stable .

La progression de l'infection coïncide avec la déplétion des LTCD4 (cellules hôtes du VIF et médiateur de la réponse spécifique anti-VIF) qui conduit à une inversion du rapport CD4/CD8 et une augmentation de la charge virale .

On estime que la population des LTCD4, infectés et non infectés, décline à un rythme constant de 1% par jour et plusieurs mécanismes quantitatifs et/ou qualitatifs semblent expliquer cette immunodépression croissante :

- **Déficit quantitatif en LTCD4 :**

- La destruction des LTCD4 par effet cytopathogène direct du VIF .
- La lyse des LTCD4 par les LTCD8 anti-VIF
- La formation de syncytia (fusion de plusieurs LTCD4 pour former une cellule géante qui finit par éclater) .

- L'auto-destruction, par apoptose ou autophagie, des LTCD4 via l'activation de leur programme de mort cellulaire (processus physiologique essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire) .
 - L'épuisement progressif des précurseurs lymphocytaires au niveau du thymus (organe lymphoïde primaire, site de fabrication et de maturation des LTCD4 et LTCD8) par effet de compensation et défaut de régénération .
- **Déficit qualitatif en LTCD4 :**
- Une diminution fonctionnelle et progressive de l'activité :
 - Cytotoxique des cellules NK et des LTCD8 .
 - Phagocytaire des macrophages .
 - Sécrétrice d'anticorps des lymphocytes B .
 - Une réponse immunitaire spécifique inefficace qui prend pour cible des déterminants antigéniques localisés dans les régions hautement variable du VIF (région V3 à V6 des glycoprotéines de surface) favorisant ainsi l'apparition de nouveaux variants en perpétuel mutation qui échappent à l'action des LTCD8 et/ou des anticorps anti-VIF .
 - L'anergie des LTCD4 par défaut de production d'IL-2 (principale cytokine responsable de l'activation, la prolifération et la différenciation des différentes populations lymphocytaires) .
 - Une sécrétion anormalement élevée de cytokines :
 - IL-10 (anti-inflammatoire et inhibitrice) qui diminuent l'ensemble de la réponse spécifique cellulaire cytotoxique (LTCD4 Th1 et LTCD8) .
 - IL-1 et IL-6 (pro-inflammatoire et pro-oncogénique) responsables du vieillissement prématuré du système immunitaire .
 - L'envahissement et la destruction de l'ensemble architecturale des tissus lymphoïdes primaires (thymus/moelle osseuse) et secondaires (rate/ganglions lymphatiques) par les cellules cibles infectées .

La persistance de la réplication virale associée à la destruction progressive des LTCD4 entraîne un épuisement généralisé du système immunitaire et marque le début de la phase SIDA .

d) Phase SIDA

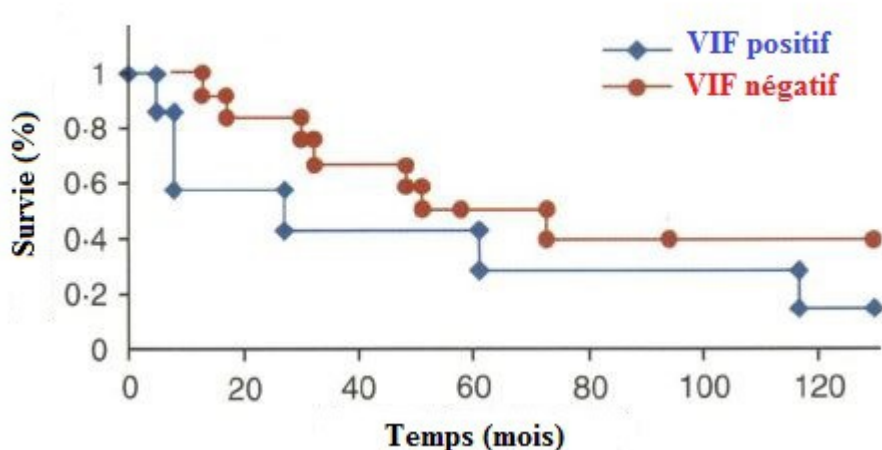
Cette phase terminale et symptomatique (1 à 2 ans) est caractérisée par une :

- **Immunodépression sévère** (destruction quasi totale des LTCD4 associée à la chute concomitante des LTCD8 et des anticorps anti-VIF dont ils sont les médiateurs) .
- **Réactivation virale** (explosion de la charge virale inversement proportionnelle à la destruction des LTCD4) .
- **Apparition de signes cliniques sévères et/ou d'infections opportunistes**, directement imputables au VIF ou secondaires à l'état d'immunodéficience induit par ce dernier, aboutissant inexorablement à la mort du chat .

e) Espérance de vie

Bien que l'apparition de signes cliniques sévères et/ou d'infections opportunistes soient corrélées avec un fort taux de morbidité féline, plusieurs études semblent démontrer que le VIF n'a pas d'influence significative sur l'espérance de vie des chats infectés par le VIF par rapport à celle des chats sains .

Figure 23 : **Probabilité de survie des chats « VIF positif » et « VIF négatif » en fonction du temps (Courbe de survie de Kaplan-Meier)**



L'espérance de vie moyenne estimée est environ de 15 ans (ou 180 mois) dans les 2 groupes .

2) Paramètres hématologiques et biochimiques

Diverses anomalies hématologiques et biochimiques sont également fréquemment rencontrées chez les chats infectés par le VIF .

a) Altérations hématologiques

- **Une anémie** (diminution du nombre de globules rouges) s'aggravant au cours du déficit immunitaire, qui pourrait s'expliquer par la libération, via le VIF, de cytokines ($\text{TNF-}\alpha$) et de chimiokines ($\text{MIP-1}\alpha$) inhibitrices de l'érythropoïèse au niveau de la moelle osseuse .
- **Une thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes) isolée et transitoire au cours de la primo-infection qui ne semble pas avoir pas d'influence notable sur l'évolution clinique des chats infectés par le VIF .
- **Une leucopénie** (diminution du nombre de globules blancs) par lymphopénie et/ou neutropénie d'intensité variable selon le stade d'avancement de l'infection :
 - Précoce et réversible lors de la primo-infection qui précèdent l'apparition de la réponse spécifique anti-VIF .
 - Tardive et profonde lors de la phase SIDA, caractérisée par la destruction massive des LTCD4 et la disparition concomitante des LTCD8 .

b) Altérations biochimiques

- Une hyperprotidémie et hypernatrémie témoignant d'une perte hydrique lors d'épisodes de diarrhées, vomissements et/ou d'états fébriles .
- Une hypergammaglobulinémie caractéristique de l'hyperactivation et de l'expansion polyclonale intense des lymphocytes B lors de la réponse spécifique humorale (production massive d'anticorps neutralisants anti-VIF) qui peut avoir de graves conséquences cliniques rénales ou oculaires via le dépôt des complexes immuns circulants .
- Une hyperglycémie et une hypertriglycéridémie caractéristiques d'un état d'hypermétabolisme généralisé au cours de l'infection par le VIF .
- Une protéinurie et une hypercréatininémie caractéristiques de l'altération de la fonction rénale .
- Une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes par déséquilibre endocrinien et/ou hyperplasie adénomateuse (tumeur bénigne touchant une glande ou une muqueuse) .

B) Signes cliniques [10,11,12,13,14,28,29,30,31,32,33,34]

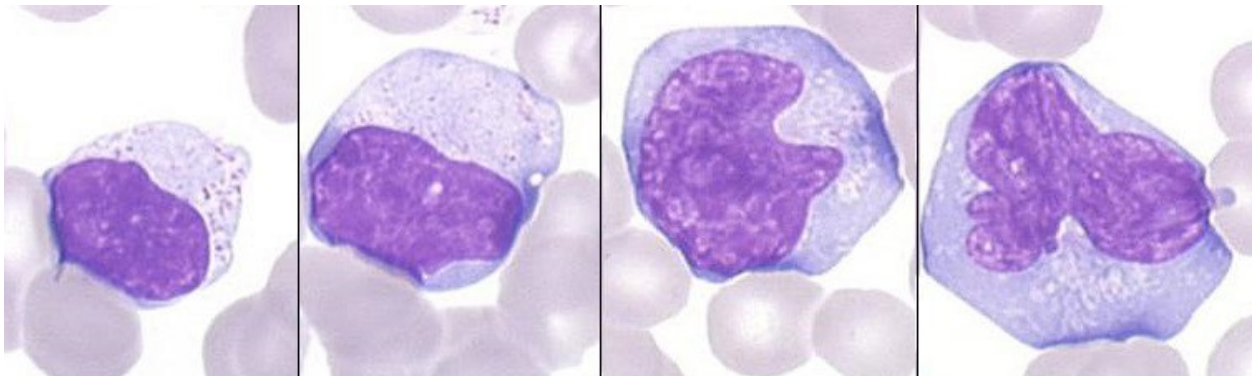
Les chats infectés par le VIF présentent une évolution pathologique de leurs signes cliniques qui est lente, d'intensité croissante et reliée aux 3 principaux stades de l'infection .

1) Primo-infection

Le plus souvent asymptomatique, cette phase aiguë (1 à 2 mois) peut se caractériser par l'apparition passagère et transitoire (1 à 4 semaines) d'un syndrome mononucléosique (SMN) .

Le SMN se traduit par une hyperleucocytose (augmentation du nombre de globules blancs) associée à une hyperlymphocytose caractérisée par la présence excessive de grands lymphocytes hyperbasophiles et polymorphes qui reflètent l'intense activation de l'immunité spécifique (cellulaire et humorale) du chat face au VIF lors de la primo-infection .

Figure 24 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique observé au microscope après coloration au MGG



Grand polymorphisme cellulaire allant du lymphocyte normal (gauche) jusqu'au grand lymphocyte hyperbasophile et polymorphe (droite) .

Les 2 principaux signes cliniques associés au SMN lors de la primo-infection sont :

- La fièvre (souvent associée à une neutropénie) .
- Une lymphadénopathie aiguë et transitoire .

Cette lymphadénopathie se traduit par une hypertrophie des ganglions lymphatiques du chat (organes lymphoïdes secondaires site de stockage, rencontre et activation des lymphocytes T/B avec les CPA) qui témoigne de l'hyperactivation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale .

L'analyse histologique et cytologique révèle que cette lymphadénopathie est le résultat d'une intense stimulation des lymphocytes T et B au sein des ganglions lymphatiques caractérisée par :

- Une lymphadénite (inflammation des ganglions lymphatiques face à l'infection virale) .
- Une hyperplasie corticale ou folliculaire (zone interne des ganglions lymphatiques, lieu d'activation et de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes) associée à un pléomorphisme .
- Une hypertrophie para-corticale (zone externe des ganglions lymphatiques, lieu d'activation des lymphocytes T) .
- Une plasmocytose (présence anormale et abondante dans le sang de plasmocytes, cellules productrices d'anticorps et issues de la différenciation des lymphocytes B) .

Aiguë, transitoire et proliférative lors de la primo-infection, cette lymphadénopathie se retrouve au début de la phase SIDA sous une forme persistante et généralisée qui aboutit au cours de l'infection à une involution ou une atrophie ganglionnaire progressive par épuisement et destruction de l'ensemble des tissus lymphoïdes .

Il existe donc une corrélation entre les différents stades cliniques du VIF et l'évolution histologique de la lymphadénopathie qui permet de justifier la réalisation d'un test de dépistage du VIF et/ou d'établir un intérêt pronostic dans le suivi biologique de l'infection .

D'autres signes cliniques, bénins et non spécifiques du VIF, peuvent également être décrits lors de la primo-infection : diarrhées, asthénie, anorexie, conjonctivites, dermatites, gingivites, pharyngites ...

A ce stade précoce de l'infection, le taux de mortalité des chats est relativement faible (< 10 %) .

2) Phase asymptomatique

Cette phase chronique (5 à 12 ans) est caractérisée par une absence de signes cliniques qui n'implique en revanche pas de latence virologique .

3) Phase SIDA

Cette phase terminale (1 à 2 ans) est caractérisée par l'apparition de signes cliniques sévères et/ou d'infections opportunistes, directement imputables au VIF ou secondaires à l'état d'immunodéficience induit par ce dernier, aboutissant inexorablement à la mort du chat par épuisement immunitaire .

Les principaux symptômes clinico-pathologiques du VIF décrits lors de la phase SIDA chez le chat sont ici classés par fréquence d'apparition décroissante .

a) Atteintes buccales

Les atteintes buccales, très fréquentes lors de l'infection par le VIF, peuvent à elles seules amener à envisager une suspicion d'infection et à justifier la réalisation d'un test de dépistage du VIF .

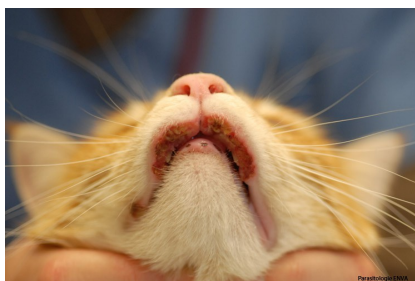
Elles se caractérisent principalement par une inflammation progressive et chronique d'un ou plusieurs composants de la sphère buccale (gingivites, chéilite, stomatite, glossite, périodontite ...) pouvant aboutir au cours de l'infection à des lésions hypertrophiques, érosives ou ulcéro-nécrotiques .

De nombreuses dents peuvent également tomber naturellement ou nécessiter une extraction chirurgicale .

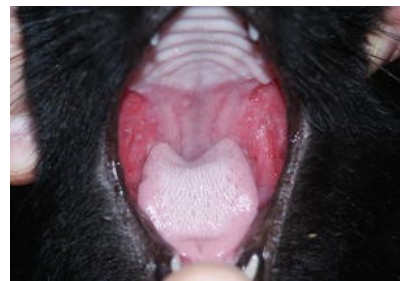
Figure 25 : Exemples d'atteintes buccales chez le chat infecté par le VIF



Gingivite
(inflammation des gencives)



Chéilite
(inflammation des lèvres)



Stomatite
(inflammation de
la muqueuse buccale)

D'autres atteintes buccales, directement imputables à des infections opportunistes, peuvent être également observées parmi lesquelles :

- **La calicivirose** : maladie virale causée par le *Calicivirus félin* qui se traduit par la survenue d'ulcérations sévères et invalidantes de la langue et/ou des gencives .
- **La candidose bucco-pharyngée** : infection fongique causée par la levure commensale *Candida albicans* qui se traduit par la présence de dépôts mycosiques blanchâtres au niveau de la cavité buccale (muguet) et/ou de la commissure des lèvres (perlèche) .

Compte tenu de la gêne et de la douleur occasionnée, ses différentes atteintes buccales peuvent engendrer des troubles de la déglutition invalidante et mener le chat vers un état de dénutrition sévère .

b) La cachexie

La cachexie, commune et fréquente chez les chats infectés par le VIF, correspond à un affaiblissement et un dépérissement profond de l'organisme lié à la dénutrition, principalement caractérisée par une perte de poids majeure et rapide (> 20% de la masse initiale) .

La cachexie n'est pas une maladie en elle-même mais le symptôme d'une autre, elle est donc la conséquence de signes cliniques variés (anorexie, asthénie, immunodépression, sarcopénie [dystrophie musculaire], atteintes buccales/respiratoires/digestives sévères ...) .

Figure 26 : **Illustration d'un chat en état cachectique**



c) Atteintes ophtalmiques

Les atteintes ophtalmiques chez les chats infectés par le VIF se traduisent principalement par une inflammation de la sphère oculaire (conjonctivites, rétinites, uvéites, chorionite ...), souvent accompagnée de troubles moins caractéristiques (anisocorie, glaucome ...) .

Figure 27 : **Exemples d'atteintes ophtalmiques chez le chat infecté par le VIF**



Uvéite
(inflammation de l'uvée)



Conjonctivite
(inflammation de la
conjonctive)

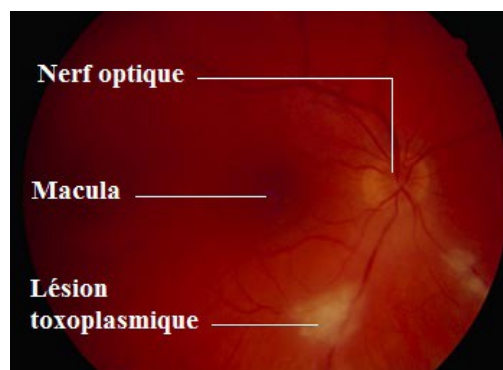


Anisocorie
(différence de taille entre
les 2 pupilles)

L'origine de ces phénomènes ophtalmiques est indéterminée et variée telle que :

- L'action directe du VIF .
- Le dépôt de complexes immuns circulants associé à l'hypergammaglobulinémie .
- L'apparition d'infections opportunistes (principalement la **toxoplasmose oculaire** : infection parasitaire causée par le protozoaire *Toxoplasma gondii*, responsable d'une l'inflammation du segment postérieur de l'œil et caractérisée par la présence de lésions blanchâtres et nécrosantes du foyer chorio-rétinien qui peuvent évoluer, suivant leur localisation par rapport à la macula, vers une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins prononcée) .

Figure 28 : **Visualisation des lésions toxoplasmiques oculaires par angiographie rétinienne**



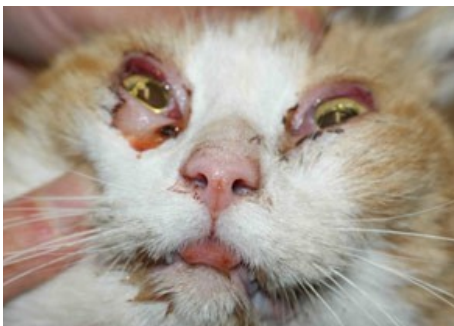
d) Atteintes respiratoires

Des inflammations du tractus respiratoire supérieur (rhinites et sinusites chroniques principalement) touchent régulièrement les chats infectés par le VIF, auxquelles peuvent s'ajouter des infections opportunistes parmi lesquelles des infections :

- **Parasitaires** : la **capillariose** (*Capillaria aerophila*) ...
- **Bactériennes** : la **bordetellose** (*Bordetella bronchiseptica*), la **chlamydophilose** (*Chlamydophila felis* ou *psittaci*), la **tuberculose oculo-pulmonaire** (*Mycobacterium bovis* ou *tuberculosis*), la **mycoplasmose** (*Haemobartonella felis*) ...
- **Virales** : le **coryza** ou « grippe du chat » (*Herpèsvirus félin type 1*) ...
- **Fongiques** : l'**aspergillose** (*Aspergillus fumigatus*), la **cryptococcose respiratoire** (*Cryptococcus neoformans*), l'**histoplasmose** (*Histoplasma capsulatum*) ...

Ces différentes infections opportunistes sont principalement caractérisées par la survenue de rhinites prononcées (éternuement, toux sèche, quinte ...), souvent associées à des conjunctivites et/ou des écoulements oculo-nasaux épais, qui peuvent évoluer vers une broncho-pneumonie ou une détresse respiratoire sévère menaçant le pronostic vital du chat .

Figure 29 : Exemples d'atteintes respiratoires chez le chat infecté par le VIF



Bordetellose



Coryza



e) Atteintes digestives

Des gastro-entérites, terme non spécifique utilisé pour désigner une irritation ou une inflammation du tube digestif (gastrite et/ou entérite), sont fréquemment décrites chez les chats infectés par le VIF et sont caractérisées par la survenue de diarrhées chroniques sévères souvent associées à des vomissements, une déshydratation intense et une cachexie prononcée .

Bien que le mécanisme physiopathologique du VIF au niveau digestif n'est pas clairement identifié, certaines infections opportunistes peuvent être directement incriminées parmi lesquelles des infections :

- **Parasitaires** : l'**isosporose** (*Isospora felis*), la **cryptosporidiose** (*Cryptosporidium felis*), la **toxoplasmose intestinale** (*Toxoplasma gondii*), l'**échinococcose** (*Echinococcus multiloculari*), la **toxocarose** (*Toxocara cati*) ...
- **Bactériennes** : la **salmonellose** (*Salmonella felis*), la **bartonellose** ou « maladie des griffes du chat » (*Bordetella henselae*), l'**entérotoxicose** (*Clostridium perfringens*) ...
- **Virales** : le **typhus** ou panleucopénie (*Parvovirus félin*), la **PIF** ou « Péritonite Infectieuse Féline » (*Coronavirus félin type 1*) ...

Figure 30 : **Illustration d'un chat atteint par la PIF**



f) Atteintes cutanées

Bien que courantes et ponctuelles chez les chats immunocompétents, l'incidence des dermatoses est fortement accentuée chez les chats infectés par le VIF avec l'apparition de signes cliniques variés (alopecie, prurit, dermatite, squames, papules, pustules, croûtes, ulcération ...) et d'infections opportunistes parmi lesquelles des infections :

- **Parasitaires** : la **gale notoédrique** (*Notoedres cati*), la **démodécie** (*Demodex cati*), la **gale sarcoptique** (*Sarcoptes scabiei*), la **pulicose** (*Ctenocephalides felis* ou « puce du chat »), la **trombiculose** (*Neotrombicula autumnalis* ou « aoûtat ») ...
- **Fongiques** : la **teigne** (*Microsporum canis* ou *Trichophyton mentagrophytes*), la **blastomycose** (*Blastomyces dermatitidis*) ...
- **Bactériennes** : la **dermatophilose** ou streptothricose (*Dermatophilus congolensis*) ...
- **Virales** : la **poxvirose** (*Cowpox virus*) ...

De manière similaire, on retrouve fréquemment chez les chats infectés par le VIF des atteintes auriculaires, secondaires à des infections opportunistes et caractérisées par des otites prurigineuses avec sécrétion abondante de cérumen noirâtre, parmi lesquelles des infections :

- **Fongiques** : la **dermatite à Malassezia** (*Malassezia pachydermatis*) ...
- **Parasitaires** : la **gale des oreilles** ou otacariose (*Otodectes cynotis*) ...

Figure 31 : Exemples d'atteintes cutanées chez le chat infecté par le VIF



Teigne



Gale notoédrique



Gale des oreilles

g) Atteinte rénales

Les néphropathies glomérulaires et tubulo-interstitielles, parfois mises en évidence chez les chats infectés par le VIF, se traduisent par l'apparition brutale d'un syndrome néphrotique (augmentation de la perméabilité glomérulaire associée à une protéinurie) qui évolue rapidement vers une insuffisance rénale chronique (perte de la fonction rénale irréversible associée à une hypercréatininémie et une diminution du débit de filtration glomérulaire) .

Bien que l'étiologie physiopathologie directement imputable au VIF ne soit pas entièrement élucidée, certains mécanismes indirects semblent participer à ces atteintes rénales telles que :

- L'accumulation de dépôts amyloïdes et/ou de complexes immuns circulants .
- Le développement de formations néoplasiques (lymphomes et adénocarcinomes rénaux) .
- L'apparition de microangiopathies thrombotiques, nécrotiques et/ou lymphoprolifératives .

Par ailleurs, dans la partie inférieure du tractus urinaire, des infections opportunistes peuvent également engendrer des cystites d'origine bactérienne principalement (*Escherichia coli*, *Staphylococcus intermedius* ...) et aggraver les symptômes rénaux .

h) Atteintes neurologiques

Bien que possédant un lymphotropisme marqué pour les LTCD4 responsable de l'immunodépression, le VIF est aussi caractérisé par un neurotropisme spécifique dirigé contre :

- **Les cellules de la microglie** (macrophages neuronaux qui participent à la défense immunitaires du système nerveux central) via le **récepteur primaire CD134** .
- **Les astrocytes** (cellules neuronales qui participent à la structure, au métabolisme énergétique et à la neurotransmission du système nerveux central) via le **co-récepteur à chimiokines CXCR4** .

Une proportion significative des chats infectés par le VIF présente donc des lésions neurologiques (centrales, périphériques et/ou musculaires), mais seule une faible partie d'entre elle se traduit par la survenue de signes cliniques variés : démence, tremblement, ataxie, convulsion, paralysie, trouble cognitif, trouble du comportement, trouble auditif et/ou visuel, trouble du sommeil ...

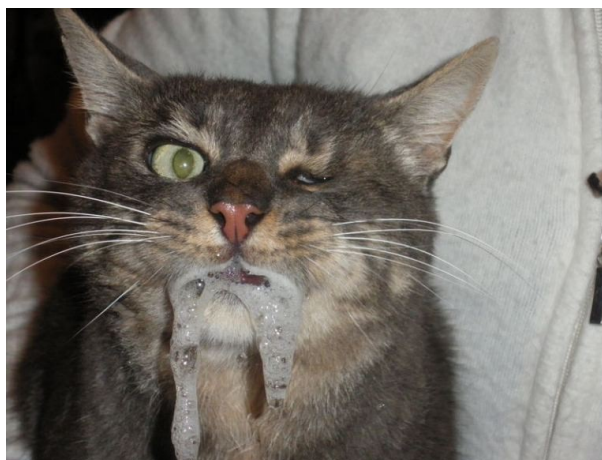
Le mécanisme physiopathologique des lésions neurologiques directement imputable au VIF semble réunir une multitude de phénomènes délétères telle que :

- La production de médiateurs pro-inflammatoires responsables d'une inflammation chronique des tissus nerveux (méningites, encéphalites, myélite ...) .
- L'action de facteurs neurotoxiques et de protéines virales responsables d'une démyélinisation des fibres nerveuses et/ou de pertes neuronales par apoptose .
- La modification de l'homéostasie neuronale :
 - du calcium (essentiel à la transmission synaptique de l'influx nerveux) .
 - du glutamate (neurotransmetteur excitateur majeur mais neurotoxique à forte dose) .
- L'altération de la barrière hémato-encéphalique .

Bien que l'infection par le VIF soit l'élément initialement nécessaire pour engendrer ses différentes lésions, certaines infections opportunistes concomitantes peuvent également participer à ces atteintes neurologiques parmi lesquelles :

- La **rage** : maladie virale causée par le *Lyssavirus* .
- La **toxoplasmose cérébrale** : maladie parasitaire causée par *Toxoplasma gondii* .
- La **cryptococcose neuro-méningée** : maladie fongique causée par la levure *Cryptococcus neoformans* .

Figure 32 : **Illustration d'un chat atteint par la rage**



i) Atteintes oncologiques

Bien que l'incidence des tumeurs est relativement faible, l'infection par le VIF est positivement corrélée à une augmentation du développement de certaines atteintes oncologiques de nature et de localisation variées telles que des :

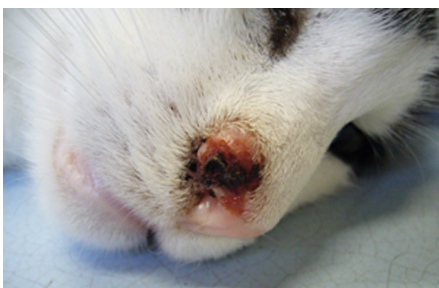
- **Cancers** des ganglions lymphatiques (lymphomes) et/ou de la moelle osseuse (leucémies)
- **Tumeurs** se développant aux dépens du tissu conjonctif (sarcomes) et/ou du tissu épithélial (carcinomes) .

Le VIF n'étant pas oncogène, la physiopathologie indirecte de ces tumeurs reste mal connue et peut s'expliquer par :

- L'immunodépression engendré par l'infection virale qui permet à certains mécanismes tumoraux d'être activés .
- L'intégration du VIF à l'ADN cellulaire qui modifie l'expression des proto-oncogènes (gènes régulateurs positifs de la prolifération cellulaire), dont la mutation en oncogène, est à l'origine de tumeurs par prolifération cellulaire anormale et anarchique .
- L'action de certaines cytokines et/ou protéines virales impliquées dans la croissance tumorale .

La co-infection opportuniste avec des pathogènes viraux potentialisent également la prédisposition à développer certaines atteintes oncologiques tels que les **Rétrovirus** (**FeLV** [Virus de la Leucose Féline], **FeSV** [Virus du Sarcome Félin], **FeSFV** [Virus Syncytial Félin] ...) ou le **papillomavirus félin** .

Figure 33 : Exemples d'atteintes oncologiques chez le chat infecté par le VIF



Carcinome nasal



Carcinome palpébral

IV) DIAGNOSTIC [1,2,3,4,5,6,7,17,20,23,24,27,36]

A) Dépistage (diagnostic indirect)

La justification d'un dépistage, en vue d'établir un diagnostic d'infection par le VIF, est rendue extrêmement difficile par l'absence de signes cliniques et/ou biologiques spécifiques qui lui sont associés .

Cependant certains signes d'appels cliniques, confortés par des facteurs épidémiologiques à risques, sont à prendre en compte pour envisager une infection par le VIF et amener le chat à subir un dépistage :

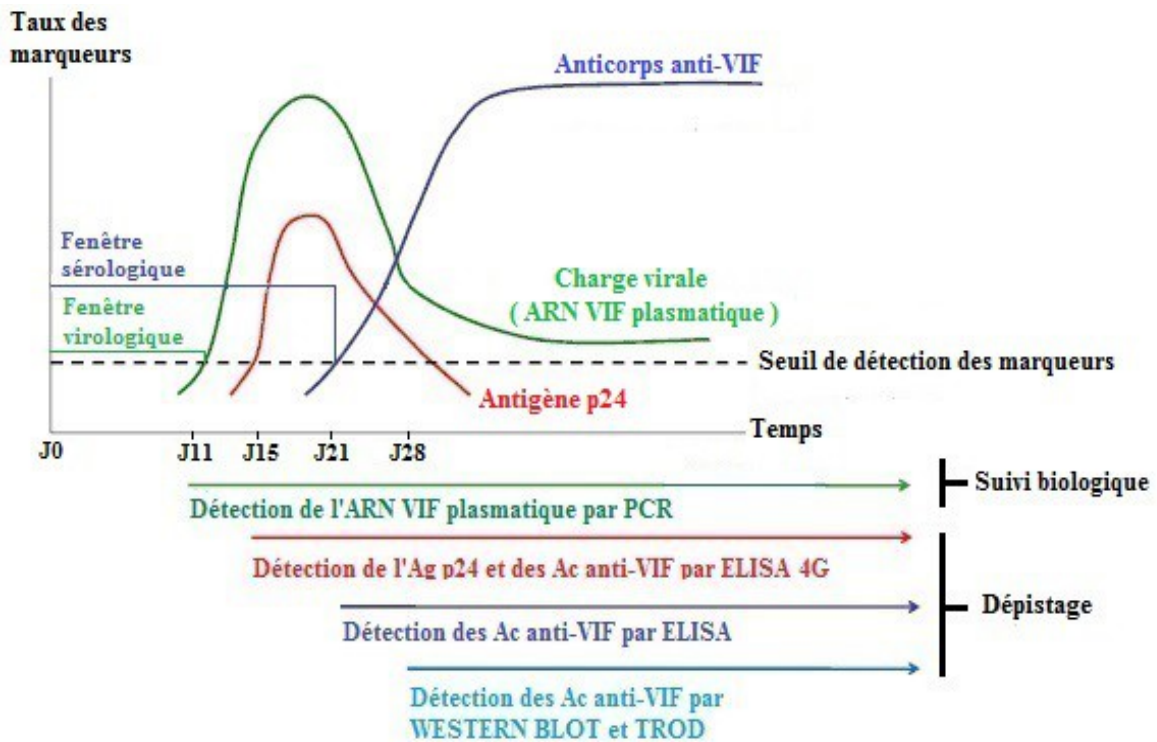
- **Signes d'appels cliniques :**
 - Une lymphadénopathie persistante et généralisée .
 - Une infection buccale et/ou ophtalmique récurrente avec résistance aux traitements .
- **Facteurs épidémiologies à risques :**
 - Un chat mâle non castré vivant à l'extérieur .
 - Un chat en contact avec un sujet infecté ou au statut sérologique inconnu .
 - L'acquisition d'un chat au statut sérologique inconnu .

Le recours à un dépistage rapide et précis du VIF est la seule façon d'obtenir un diagnostic de certitude nécessaire à une prise en charge thérapeutique du chat optimale et à la limitation du risque de transmission virale .

ELISA et Western Blot sont les 2 méthodes de dépistage sérologique utilisées dans le diagnostic d'une infection par le VIF : elles utilisent les protéines de la capside (CA ou p24) comme marqueurs de la virémie, reposent sur la détection des anticorps anti-VIF produits par la réponse immunitaire spécifique (méthodes indirectes) et permettent de déclarer un chat séropositif au VIF .

Les méthodes de dépistage et de suivi biologique utilisées lors du diagnostic du VIF sont cependant limitées par le délai d'apparition des différents marqueurs immunologiques et virologiques qu'elles ciblent au cours de l'infection .

Figure 34 : **Délai de détection des paramètres immunologiques et virologiques au cours de l'infection par le VIF**



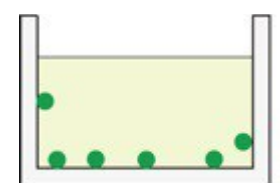
1) ELISA (pour « *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* »)

C'est la méthode immuno-enzymatique de référence, utilisée en première intention dans le dépistage du VIF, qui permet de détecter la présence d'anticorps anti-VIF .

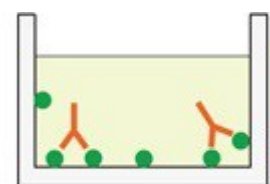
Cette technique réalisée en laboratoire est rapide, pratique, économique, automatisable et très sensible (capacité à détecter les « vrais positifs ») .

Figure 35 : **Principe de la technique ELISA au cours du dépistage du VIF**

1. Fixation de protéines de la capside p24 du VIF sur un support solide en plastique (ou plaque de microtitrage) par décharge électrostatique .
2. Ajout de l'échantillon sérique à tester (les anticorps anti-VIF contenus dans l'échantillon fixent spécifiquement les antigènes p24 et aboutissent à la formation de complexes immuns) .

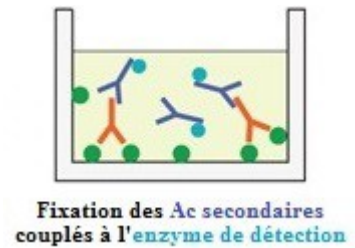


Fixation de l'Ag p24

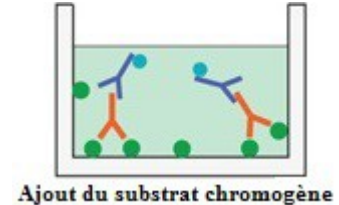


Fixation des Ac anti-VIF

3. Ajout d'une solution contenant des anticorps secondaires couplés à une enzyme de détection et dirigés contre les anticorps anti-VIF .



4. Ajout du substrat chromogène de l'enzyme de détection qui permet la coloration du complexe « Ag p24/Ac anti-VIF/Ac 2nd-enzyme » .



5. Interprétation :

- **Test positif** (coloration) :
 - La coloration indique la présence d'anticorps anti-VIF (chat séropositif) et son intensité, proportionnelle à la concentration d'anticorps anti-VIF, peut être mesurée par spectrophotométrie et/ou quantifiée à l'aide d'une gamme d'étalonnage .
 - La méthode étant peu spécifique (risque élevé de « faux positif ») tous les échantillons « VIF-positif » doivent être soumis à un test de confirmation par Western Blot .
- **Test négatif** (pas de coloration) :
 - L'absence de coloration indique l'absence d'anticorps anti-VIF (chat séronégatif) .
 - Le risque de « faux négatif » au stade précoce de l'infection par le VIF témoigne de la variabilité de la fenêtre sérologique (séroconversion et détection des anticorps anti-VIF 1 à 3 mois post-infection), tous les chats « VIF-négatif » doivent être soumis à nouveau à un test ELISA quelques semaines plus tard pour confirmer l'absence d'anticorps anti-VIF .
 - Le risque de « faux négatif » au stade terminal de l'infection par le VIF témoigne de l'effondrement du système immunitaire qui ne produit plus d'anticorps anti-VIF en quantité détectable et/ou lorsque les concentrations élevées de virus dans le sang séquestrent les anticorps anti-VIF sous forme de complexes immuns .

Les nouveaux tests ELISA de 4^{ème} génération (ou ELISA « combiné ») sont basés sur la détection simultanée des anticorps anti-VIF et de l'antigène p24 du VIF permettant ainsi de réduire la durée de la fenêtre sérologique (diagnostic plus précoce) et d'établir un résultat plus précis .

a) L'immunofluorescence

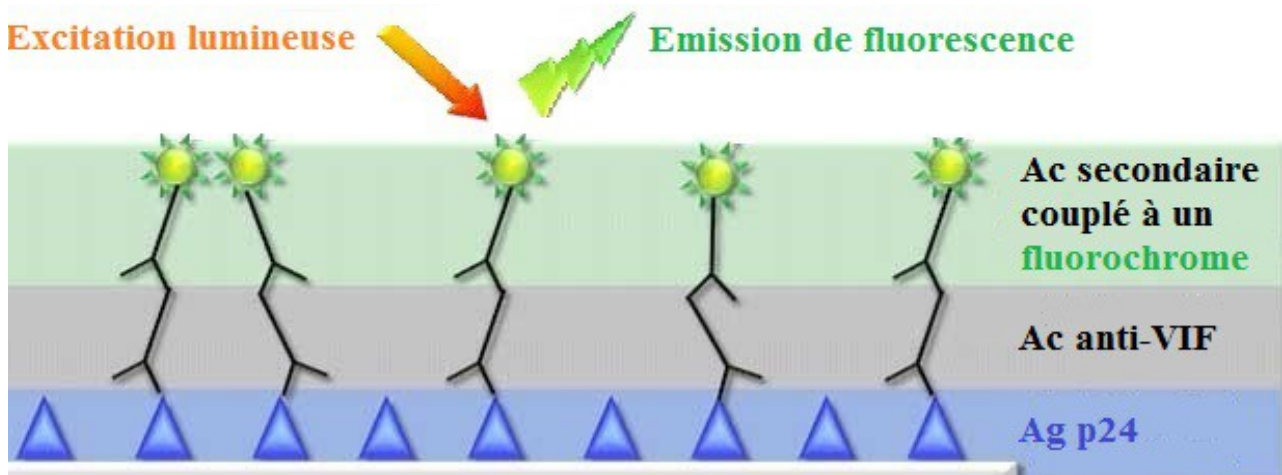
L'immunofluorescence est une variante de la méthode ELISA qui peut être également utilisée dans le dépistage du VIF .

Cette technique d'imagerie repose sur le même principe que celui d'ELISA à la différence qu'elle utilise des anticorps secondaires couplés à un fluorochrome qui sont révélés par un rayonnement de longueur d'onde spécifique en émettant une fluorescence caractéristique et observés au microscope à fluorescence : un test positif (présence d'une fluorescence) indique la présence d'anticorps anti-VIF .

Bien que très sensible, l'immunofluorescence reste cependant peu utilisée car :

- Sa réalisation nécessite du matériel onéreux, complexe et non automatisable .
- L'interprétation de ses résultats est peu spécifique et dépendante de l'opérateur .

Figure 36 : Principe de l'immunofluorescence au cours du dépistage du VIF



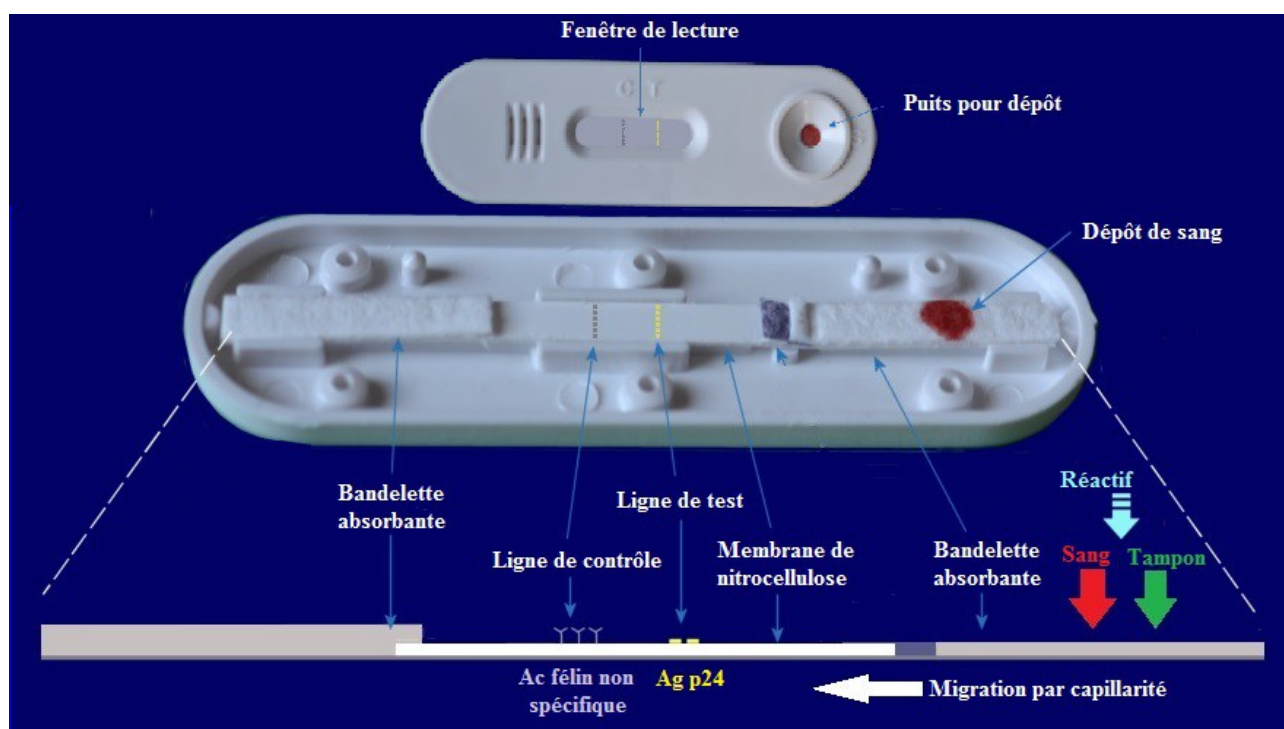
b) L'immunochromatographie ^[42]

L'immunochromatographie est une variante de la méthode ELISA qui est utilisée dans les TDR (pour « Test de Diagnostic Rapide ») destinés aux vétérinaires praticiens dans le cadre du dépistage du VIF .

Les TDR sont des tests compacts, pratiques, économiques, unitaires et réalisés en ambulatoire qui permettent un diagnostic très rapide et reposent sur le principe suivant :

1. L'échantillon sérique à tester (contenant les anticorps anti-VIF) est mis en contact avec une solution tampon (contenant des antigènes p24 couplés à une enzyme de détection) aboutissant ainsi à la formation d'un complexe « Ac anti-VIF/Ag p24-enzyme » .
2. Cet ensemble est déposé à l'extrémité de la membrane de nitrocellulose du TDR constituée de 2 zones :
 - **Une ligne de test**, sur laquelle sont fixés des antigènes p24 (voire p15 ou gp40 selon les TDR), qui permet de détecter la présence d'anticorps anti-VIF .
 - **Une ligne de contrôle**, sur laquelle sont fixés des anticorps félins non spécifiques, qui permet de valider la bonne réalisation du test .
3. Les complexes « Ac anti-VIF/Ag p24-enzyme » migrent par capillarité sur la membrane :
 - Ils sont capturés par les antigènes p24 de la ligne de test si l'anticorps anti-VIF est présent dans l'échantillon .
 - Ils sont capturés par les anticorps félins non spécifiques de la ligne de contrôle même si l'anticorps anti-VIF est absent de l'échantillon à tester .
4. Ajout du réactif (contenant le substrat chromogène de l'enzyme de détection) qui entraîne l'apparition d'une bande colorée sur les lignes ayant capturées le complexe « Ac anti-VIF/Ag p24-enzyme » .
5. Interprétation des résultats après 10 minutes :
 - **Test positif** (présence d'une bande colorée sur la ligne de test et sur la ligne de contrôle) :
 - Présence d'anticorps anti-VIF (chat séropositif) et bon déroulement du test .
 - Un test positif doit être validé par ELISA puis confirmé par Western Blot .
 - **Test négatif** (présence d'une bande colorée sur la ligne de contrôle) :
 - Absence d'anticorps anti-VIF (chat séronégatif) et bon déroulement du test .
 - **Test invalide** (absence de bande colorée sur la ligne de contrôle) :
 - Mauvais déroulement du test qui doit être renouvelé .

Figure 37 : Principe immunochromatographique des TDR au cours du dépistage du VIF



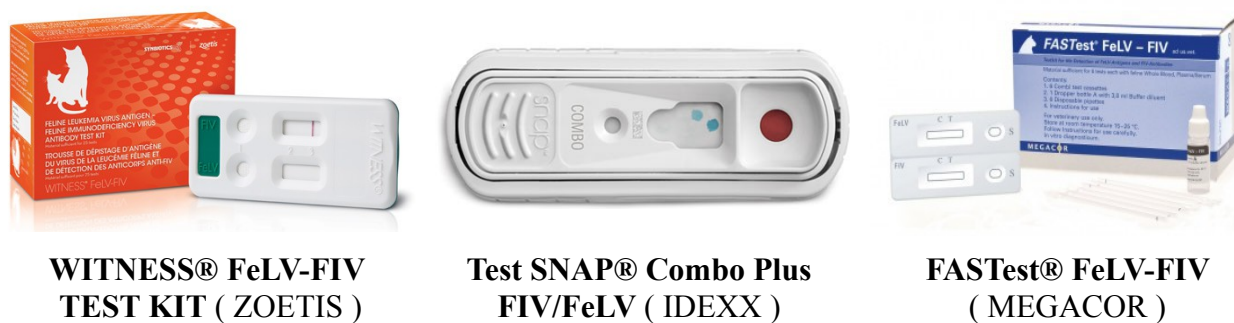
Par opposition à la technique de référence ELISA, les TDR présentent un seuil de détection des anticorps anti-VIF plus élevé (diagnostic plus tardif) et ne permettent d'établir qu'un diagnostic qualitatif uniquement .

L'élaboration et la mise à disposition de TDR combinés anticorps/antigène p24 fiables, sur le même principe que les tests ELISA de 4ème génération, pourraient constituer une perspective dans l'amélioration du dépistage précoce du VIF .

La majorité des TDR disponibles actuellement sur le marché permettent un dépistage simultané :

- **VIF** par la recherche d'anticorps anti-VIF .
- **FeLV** (Rétrovirus responsable de la leucose féline) par la recherche d'antigène p27 .

Figure 38 : Exemples de TDR disponibles sur la marché



2) Western Blot

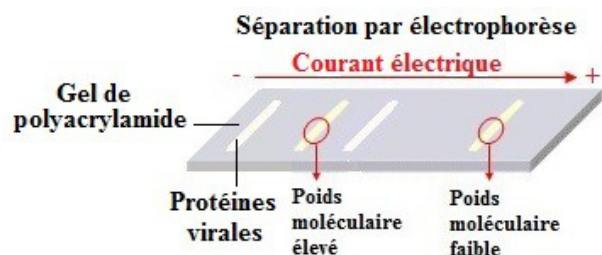
C'est la méthode d'immuno-empreinte de référence, utilisée en seconde intention dans le dépistage du VIF, qui permet de confirmer la présence d'anticorps anti-VIF lorsque le test ELISA est positif .

Cette technique réalisée en laboratoire est longue, complexe, onéreuse, non automatisable et très spécifique (capacité à détecter les « vrais négatifs ») .

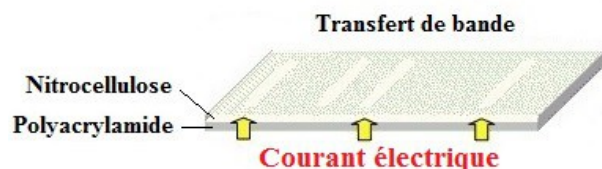
Figure 39 : **Principe de la technique Western Blot au cours du dépistage du VIF**

1. Les protéines virales de l'échantillon sérique à tester sont dénaturées par ébullition et stabilisées par ajout de composants chimiques (TRIS , SDS, DTT et glycérol) .

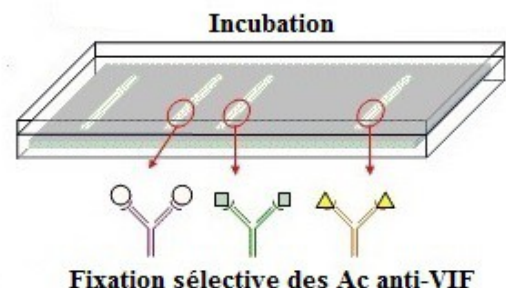
2. Dépôt des protéines virales sur un gel de polyacrylamide puis séparation, par électrophorèse, en fonction de leur poids moléculaire (les protéines virales migrent d'autant plus loin que leur masse moléculaire est faible) .



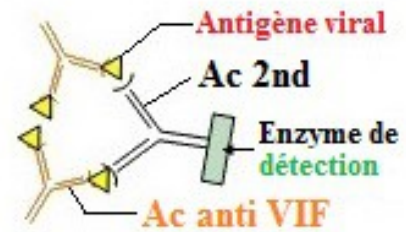
3. Une fois la migration des protéines virales terminée, les bandes de gels incolores sont transférées sur une membrane de nitrocellulose par application d'un courant électrique (chacune d'elles représentent un groupe antigénique de protéines virales spécifique) .



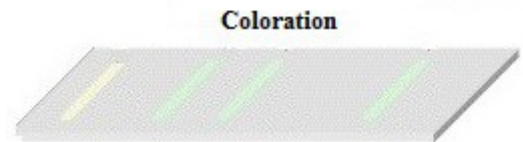
4. Incubation de la membrane de nitrocellulose dans l'échantillon sérique à tester (les anticorps anti-VIF contenus l'échantillon fixent spécifiquement leurs bandes d'antigènes respectifs sur la membrane) .



5. Ajout d'une solution contenant des anticorps secondaires couplés à une enzyme de détection et dirigés contre les différents anticorps anti-VIF .



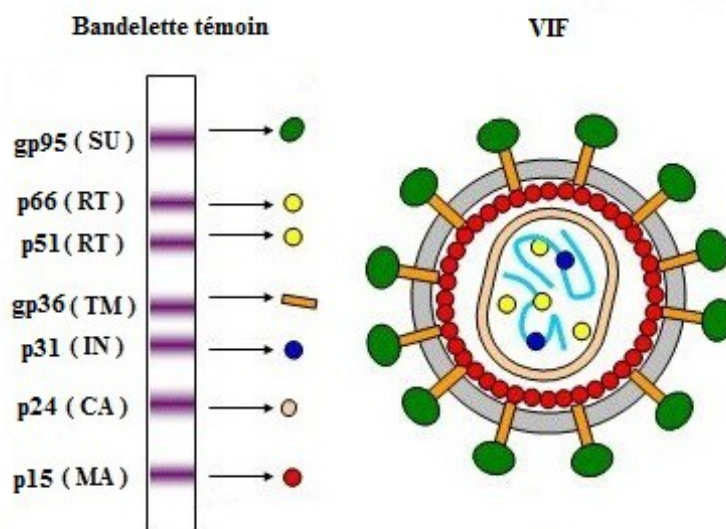
6. Ajout du substrat chromogène de l'enzyme de détection qui permet la coloration des bandes « Ag spécifique/Ac anti-VIF/Ac 2nd-enzyme » .



7. Interprétation :

- **Un test positif** présente des bandes d'anticorps colorées sur au moins 2 des bandes correspondantes aux protéines virales sur VIF et confirme donc de la présence d'anticorps anti-VIF (chat séropositif) .
- **Un test indéterminé** ne présente qu'une seule bande et doit être renouvelé .
- **Un test négatif** ne présente aucune bande d'anticorps colorée et confirme donc l'absence d'anticorps anti-VIF (chat séronégatif) .

Figure 40 : Correspondance entre les bandes colorées et les protéines du VIF avec la technique Western Blot



B) Suivi biologique (diagnostic direct)

Dès le diagnostic de séropositivité VIF établi, le suivi biologique joue un rôle essentiel dans la prise en charge thérapeutique et prophylactique des chats infectés car il repose sur l'évaluation quantitative des 2 biomarqueurs prédictifs de la progression du VIF et de la survenue d'infections graves et/ou opportunistes concomitantes :

- **Les LTCD4 plasmatiques** (reflet du déficit immunitaire) par **cytométrie de flux** .
- **La charge virale plasmatique** (reflet de la réplication virale) par **RT-PCR quantitative** .

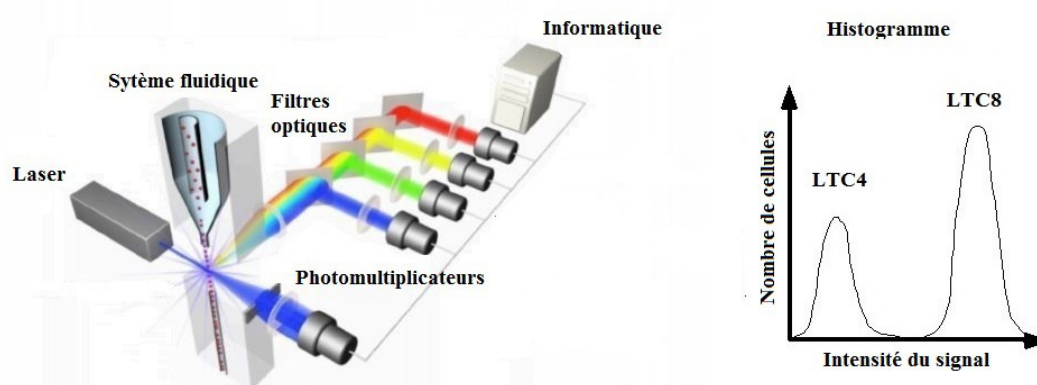
1) Cytométrie de flux

L'infection par le VIF est caractérisée par un déficit quantitatif et qualitatif des lymphocytes CD4/CD8 essentiels au contrôle de la réplication virale .

Leur numération (cellules/mm³ de sang) par cytométrie de flux permet de définir le niveau d'immunodéficience de l'organisme et repose sur le principe suivant :

1. Les LTCD4 et LTCD8 de l'échantillon sérique à tester, préalablement marqués par des anticorps couplés à un fluorochrome spécifique de chaque classe lymphocytaire, sont mis en suspension puis entraînés dans un système fluidique qui permet leur alignement et leur passage un à un en flux régulier devant un laser .
2. Les différentes fluorescences émises sont alors séparées par des filtres optiques puis collectées par des photomultiplicateurs spécifiques de chaque longueur d'onde .
3. Chaque signal optique détecté est alors converti en donnée statistique puis analysé par un ordinateur pour fournir un résultat sous forme d'histogramme .

Figure 41 : **Principe de la cytométrie de flux au cours du suivi biologique du VIF**



2) RT-PCR quantitative ^[26]

La RT-PCR quantitative est une méthode de biologie moléculaire qui associe 3 étapes distinctes et successives permettant de dupliquer, amplifier et quantifier l'ARN VIF plasmatique (copies/ml, UI/mL ou \log^{10}) nécessaire au suivi de l'évolution de la charge virale et de sa réplication au cours de l'infection .

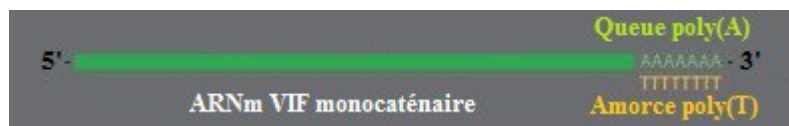
a) La rétro-transcription (ou RT)

La PCR étant une technique d'amplification de l'ADN, pour quantifier l'ARN VIF plasmatique par PCR il faut passer par une étape intermédiaire de rétro-transcription qui permet la synthèse de l'ARN viral en son ADN complémentaire (ADNc) .

Les ARN viraux étant instables, seules leurs séquences codantes (ou ARNm) serviront de matrice initiale à la rétro-transcription .

Figure 42 : **Principe de la rétro-transcription au cours du dépistage du VIF par PCR**

1. Les ARNm viraux monocaténaire présents dans l'échantillon sérique à tester sont extraits, purifiés et concentrés .
2. Fixation d'une amorce poly(T) complémentaire sur la queue poly(A) de l'ARNm .



3. A partir de cette amorce poly(T), une *transcriptase inverse* de synthèse (enzyme à activité ADN polymérase et ARN dépendante) transcrit l'ARNm en ADNc simple brin et forme une boucle à son extrémité .



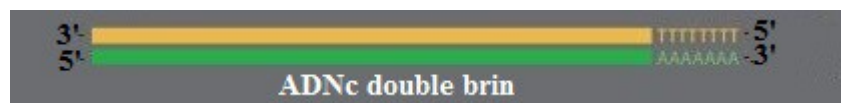
4. Dégradation de l'ARNm par l'action de la *ribonucléase H* (activité RNase H) .



5. La boucle de l'ADNc simple brin sert d'amorce pour la *Taq Polymérase* (enzyme à activité ADN polymérase, ADN dépendante et thermostable isolée à partir de la bactérie *Thermus Aquaticus*) qui synthétise le second brin d'ADNc .



6. Clivage de la boucle sous l'effet d'un traitement alcalin .
7. Le produit final est un ADNc double brin qui servira de matrice pour la PCR .



b) La PCR (pour « *Polymerase Chain Reaction* »)

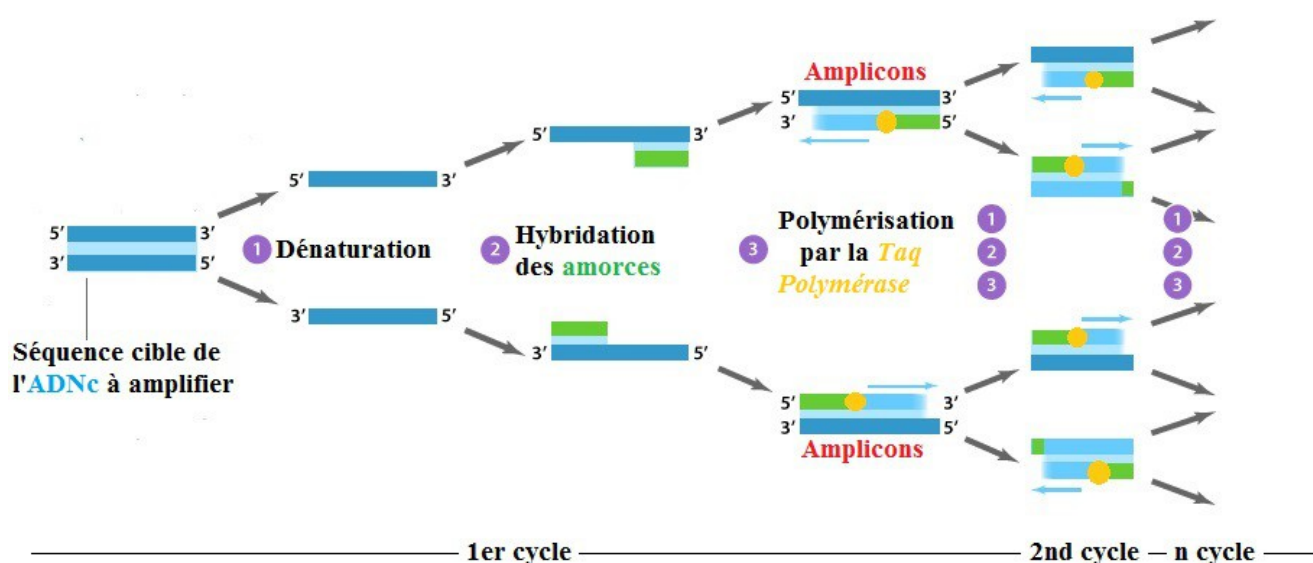
La PCR permet de répliquer et d'amplifier la séquence génétique spécifique d'intérêt d'un ADN afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier .

Elle repose sur la réalisation de plusieurs cycles de réplication successifs au sein d'un thermocycleur selon le mécanisme suivant :

1. **Dénaturation** thermique supérieure à 90° qui sépare les 2 brins de l'ADNc pour obtenir 2 matrices simple brin .
2. **Hybridation** de 2 amorces oligonucléotidiques spécifiques qui se fixent de part et d'autre de la séquence cible d'ADNc à amplifier (les séquences *env* du VIF étant hautement variables, on privilégie les séquences *gag* et *pol* génétiquement plus stable au cours de l'évolution) .
3. **Polymérisation**, à partir des amorces, du brin complémentaire à la matrice par la *Taq Polymérase* .

A la fin d'un cycle de réplication on obtient 2 amplicons (séquence d'ADN bornée et amplifiée par PCR) à partir d'un seul ADNc matrice et chaque amplicon servira de matrice pour les cycles suivants selon une réaction en chaîne : l'amplification de la séquence cible est exponentielle .

Figure 43 : Principe de la PCR au cours du suivi biologique du VIF



c) La quantification

La quantification de l'ARN VIF plasmatique est basée sur la détection d'un signal fluorescent, mesurée par un thermocycleur couplé à un système de lecture optique, dont l'émission produite est proportionnelle à la quantité d'ADNc amplifiée au cours de la PCR .

Deux systèmes fluorescents peuvent être utilisés :

- **Des agents intercalants**, non spécifiques de la séquence cible , qui émettent une fluorescence lorsqu'ils sont liés à un ADN double brin et aucune fluorescence sous leur forme libre .
- **Des sondes** spécifiques de la séquence cible et marquées par un fluorochrome qui émettent une fluorescence lors du passage de la Taq polymérase .

On détermine alors le cycle seuil ou Ct (nombre de cycles à partir duquel l'intensité de la fluorescence émise dépasse le seuil optique et devient détectable) .

Le Ct étant inversement proportionnel au logarithme du nombre de copies d'ADNc initiales présentes avant l'amplification par PCR, il devient donc possible de quantifier l'ARN VIF plasmatique présent initialement dans l'échantillon sérique à tester .

V) THERAPEUTIQUE [1,,2,3,4,5,6,7,17,23,24,35,36,38,39]

De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été étudiées et testées pour lutter contre le VIF mais il n'existe actuellement aucun traitement curatif destiné à éliminer le virus de l'organisme et/ou guérir de ce dernier .

L'arsenal thérapeutique disponible à ce jour repose sur une prise en charge dichotomique :

- Des traitements **palliatifs** qui visent à allonger l'espérance de vie et améliorer sa qualité .
- Des mesures **prophylactiques** qui visent à limiter la propagation virale .

Seules les principales stratégies thérapeutiques actuellement disponibles sur le marché ET présentant de bons résultats « in vivo » seront ici détaillées .

A) Traitement palliatif direct

L'instauration d'une thérapie antivirale spécifique permet de ralentir l'évolution du VIF et/ou renforcer les fonctions immunologiques des chats infectés nécessaires pour lutter contre ce dernier .

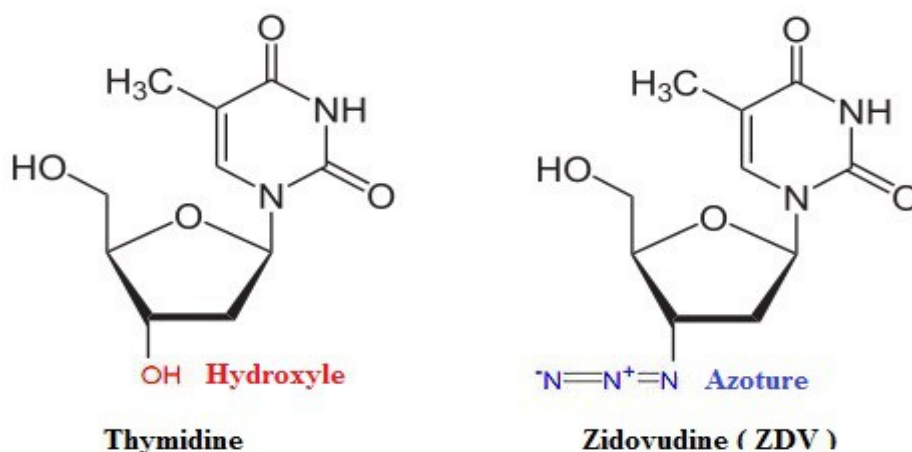
1) Chimiothérapie antirétrovirale

La plupart des molécules antirétrovirales utilisées chez le chat sont initialement destinées au traitement du VIH chez l'homme et, comme chez ce dernier, permettent de contrôler l'infection virale en bloquant spécifiquement une ou plusieurs étapes de son cycle de réplication .

a) Zidovudine/ZDV (ou azidothymidine/AZT ou RETROVIR®)

- **Classe** : La Zidovudine est le chef de file des Inhibiteurs Nucléosidiques de la *Transcriptase Inverse* (INTI) .
- **Structure** : La ZDV (3'-azido-2', 3'-didésoxythymidine) est un analogue nucléosidique de la thymidine (base nucléique pyrimidique spécifique de l'ADN) dans laquelle le groupement hydroxyle en 3' du désoxyribose a été remplacé par un groupement azote .

Figure 44 : **Structure chimique de la thymidine et de la zidovudine**



- **Mécanisme d'action** : Sur le même principe que l'ensemble des INTI, la ZDV doit être préalablement phosphorylée par des kinases cellulaires afin d'obtenir son métabolite actif triphosphate, analogue du nucléotide naturel et dépourvu de groupement hydroxyle en 3' .

Cet analogue rentre en compétition, lors de la rétro-transcription, avec le nucléotide naturel destiné à être incorporé par la *transcriptase inverse* à l'ADN pro-viral en formation .

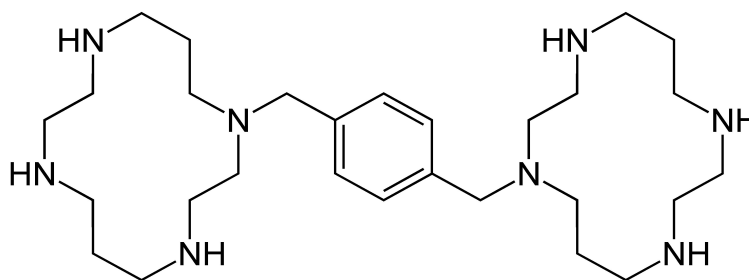
Il bloque ainsi la réplication virale en inhibant l'incorporation de nouveaux nucléotides et l'élongation de l'ADN pro-viral par la *transcriptase inverse* via l'empêchement de la liaison 3'5' phosphodiester covalente (processus de « terminaison de chaîne ») .

- **Propriétés** : A la posologie thérapeutique de 5 à 10 mg/kg/12h administrée par voie orale ou sous-cutanée, la ZDV permet d'augmenter le rapport CD4/CD8 et de diminuer la charge virale améliorant ainsi le statut clinique, biologique et immunologique des chats traités .
- **Effets indésirables** : Bien que correctement tolérée, la ZDV peut être responsable d'une anémie non régénérative, associée à une baisse de l'hématocrite, le plus souvent auto-résolutive et/ou dose-dépendante qui nécessite, tout au long du traitement, une surveillance des fonctions hématopoïétiques à intervalles réguliers .
- **Problématique** : Si l'efficacité de la ZDV est intéressante, son utilisation à long terme favorise l'apparition et la sélection, sous l'effet de la pression thérapeutique, de variants du VIF « mutants » et résistants à l'action antirétrovirale de cette dernière .

b) Plérixaflor/AMD3100 (ou MOZOBIL®)

- **Classe** : Le plérixaflor est un inhibiteur de fusion membranaire .
- **Structure** : L'AMD3100 (1,1' - [1,4-phenylenebismethylene] bis [1,4,8,11-tétrazacyclotétradécane]) est un bicyclame symétrique constitué de huit atomes d'azote .

Figure 45 : **Structure chimique du plérixaflor**



- **Mécanisme d'action** : L'AMD3100 agit comme un antagoniste sélectif et compétitif du co-récepteur à chimiokines CXCR4, essentiel à la fusion et la pénétration du VIF dans sa cellule hôte, permettant ainsi de bloquer l'entrée du virus dans cette dernière .
- **Propriétés** : A la posologie thérapeutique de 0,5 mg/kg/12h administrée par voie sous-cutanée, l'AMD3100 permet une amélioration des signes cliniques, une diminution de la charge virale et une réduction de la formation de syncytia induite par l'infection des cellules cibles .
- **Effets indésirables** : Excepté une possible hypokaliémie mineure, l'AMD3100 est dépourvue d'effets secondaires significatifs et n'entraîne aucun phénomène de résistance virale .

2) Immunothérapie par interférons ^[40]

Les interférons (INF) sont des glycoprotéines solubles de faible poids moléculaire appartenant à la famille des cytokines qui, naturellement sécrétés par les cellules immunitaires et/ou structurelles infectées en réponse à une infection (virale, bactérienne, parasitaire, tumorale ...), stimulent et renforcent la réponse immunitaire de l'organisme .

- **Mécanisme d'action** : Lorsque des quantités anormales d'ARN double brin étranger sont détectées par le système immunitaire à l'intérieur d'une cellule infectée, cette dernière sécrète des INF qui se fixent sur les cellules voisines « indemnes » exprimant à leur surface des récepteurs cibles .

Cette fixation stimule une protéine-kinase fixée à la portion cytoplasmique du récepteur qui, via une réaction en chaîne (phosphorylation et association des transducteurs du signal intracellulaires), active un facteur de transcription qui migre dans le noyau, se fixe sur les séquences régulatrices en amont d'un gène cible et stimule sa transcription .

L'ARNm ainsi formé est traduit dans le cytoplasme en une multitude de nouvelles protéines conférant aux cellules périphériques des propriétés :

- **Antivirales** (inhibition d'une ou plusieurs étapes du cycle réplicatif viral ...) .
 - **Anti-prolifératives** (activation du processus d'apoptose ...) .
 - **Immunomodulatrices** (augmentation de l'exposition antigénique à la surface cellulaire via le complexe majeur d'histocompatibilité, multiplication des cellules NK et des macrophages, favorisation de la voie des lymphocytes Th1 à dominance cellulaire ...) .
- **Classification** : En fonction de leurs origines cellulaires, leurs récepteurs cibles et leurs propriétés biologiques, on distingue deux grands types d'interférons .

Tableau 2 : **Classification simplifiée des interférons**

		Origine cellulaire	Récepteur	Propriétés biologiques
INF type I	α et ω	Leucocyte	Commun	Antivirale
	β	Fibroblaste		Anti-proliférative
	τ	Trophoblaste		Immunomodulatrice
INF type II	γ	Lymphocyte T et cellule NK	Spécifique	Immunomodulatrice

Seuls des INF type I α et ω recombinants (synthétisés par génie génétique) sont utilisés dans la prise en charge immunothérapeutique du VIF chez le chat .

a) Interféron α humain recombinant (INTRONA®, ROFERON-A® ...)

Deux schémas d'administration co-existent pour l'utilisation de l'INF- α humain chez le chat :

- Par voie sous-cutanée à forte dose (posologie thérapeutique de 100 UI/kg/j) .
- Par voie orale à faible dose (posologie thérapeutique de 1 à 50 UI/kg/j) .

En pratique, c'est la deuxième option qui est privilégiée car elle permet de diminuer le développement d'anticorps neutralisants dirigés contre l'INF- α humain recombinant et les concentrations employées possiblement responsables d'effets secondaires non négligeables .

L'INF- α humain recombinant permet d'améliorer le score clinique et d'augmenter l'espérance de vie des chats traités, mais n'entraîne en revanche aucune variation significativement bénéfique de la charge virale et reste contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale .

b) Interféron ω félin recombinant (VIRBAGEN®) ^[37]

Bien que possédant les mêmes propriétés biologiques et thérapeutiques que l'INF- α humain recombinant, l'INF- ω félin recombinant est le seul traitement palliatif direct du VIF ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne .

Commercialisé par le laboratoire VIRBAC, le VIRBAGEN® est indiqué chez « les chats infectés par le FeLV et/ou le VIF à un stade clinique non terminal à partir de l'âge de 9 semaines » et présente, compte tenu de sa « spécificité d'espèce », la propriété de ne pas induire le développement d'anticorps neutralisants dirigés contre cette molécule (VOIR ANNEXE 1) .

Figure 46 : **Illustration du VIRBAGEN® (VIRBAC)**



Cependant, à la posologie thérapeutique de 1 MUI/kg/j par voie sous cutanée (protocole d'administration de cinq jours consécutifs renouvelés à J14 et J60), le coût du traitement par le VIRBAGEN® constitue un frein majeur à son utilisation (environ 1000€ pour un chat de 7 kg) .

B) Traitement palliatif indirect

Un traitement de soutien approprié et symptomatique, associé ou non à une thérapie antivirale spécifique, doit être instauré le plus tôt possible chez les chats infectés par le VIF afin de réduire l'incidence des signes cliniques, biologiques et/ou opportunistes directement imputables au VIF ou secondaires à l'état d'immunodéficience induit par ce dernier .

1) Traitements symptomatiques spécifiques

Pour lutter contre les symptômes liés à l'infection par le VIF, il est d'usage d'effectuer des actes médicaux (interventions chirurgicales, aseptie ...) et/ou d'utiliser des molécules courantes et spécifiques à la médecine vétérinaire (antalgique, antibiotique, antifongique, antiparasitaire, antidiarrhéique, antiémétique, antinéoplasique ...) à l'exception de la griséofulvine (antifongique responsable d'aplasies médullaires sévères) et de la corticothérapie prolongée (effets indésirables intrinsèques à cette classe et augmentation de la réplication virale par action immunosuppressive) .

2) Cas particuliers : facteurs de croissance hématopoïétiques humains

a) Erythropoïétine humaine recombinante (ARANESP®, EPREX® ...)

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique, naturellement sécrétée par le rein en fonction du taux d'oxygénation tissulaire, qui stimule l'érythropoïèse (différenciation des précurseurs érythrocytaires et production des globules rouges à partir de la moelle osseuse) .

L'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) est traditionnellement utilisée chez les chats infectés par le VIF et présentant une anémie non régénérative secondaire à une insuffisance rénale ayant entraîné un défaut de sécrétion d'érythropoïétine endogène .

A la posologie thérapeutique de 100 UI/kg toutes les 48h par voie sous-cutanée, la r-HuEPO permet une augmentation progressive de la numération des globules rouges et blancs chez les chats traités .

Bien qu'aucune augmentation de la charge virale n'est observée lors de l'utilisation de la r-HuEPO, sa « non spécificité d'espèce » peut cependant entraîner une production tardive d'anticorps neutralisants dirigés contre cette molécule et reste contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée .

De façon plus empirique, une simple transfusion sanguine peut également être indiquée en cas d'anémie non régénérative et/ou sévère .

b) Filgrastim (NIVESTIM®, ZARZIO® ...)

Le filgrastim est un facteur de croissance granulocytaire humain recombinant (r-HuG-CSF) qui stimule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse .

Administré par voie sous-cutanée chez les chat infectés par le VIF et présentant une neutropénie sévère, le r-HuG-CSF permet une augmentation majeure et rapide du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants .

Son utilisation répétée peut cependant conduire à une augmentation significative de la charge virale et à la formation d'anticorps neutralisants dirigés contre le r-HuG-CSF par « non spécificité d'espèce », il est donc nécessaire de considérer l'effet bénéfique recherché avant d'employer cette molécule .

c) Somatomédine C humaine recombinante

La somatomédine C (ou IGF-1 pour *Insuline-like Growth Factor-1* de part sa similitude structurale avec l'insuline) est une hormone, naturellement sécrétée par le foie sous la dépendance de l'hormone de croissance GH, qui stimule la croissance tissulaire préférentiellement osseuse .

L'utilisation de son équivalent humain recombinant (r-HuIGF-1) chez les chat infectés par le VIF induit une augmentation de la taille du thymus avec régénération structurale qui permet le réapprovisionnement du pool de lymphocytes T circulants .

C) Traitement palliatif complémentaire

Afin d'améliorer la qualité de vie des chats infectés par le VIF, des mesures hygiéno-diététiques strictes doivent être instaurées tout au long de la vie de l'animal parmi lesquelles :

- Une hydratation suffisante .
- Une alimentation équilibrée, variée et adaptée (favorisation des formes humides en sachets en cas d'atteintes buccales, élimination de toutes sources potentielles d'infections bactériennes et/ou parasitaires telles que la viande crue, les oeufs, les produits laitiers ...) .
- Un apport de supplément alimentaire et/ou vitaminé possible en cas de dénutrition .
- Une hygiène rigoureuse de l'animal (antiparasitaire tous les mois, vermifuge tous les quatre mois ...) et de son environnement (nettoyage de la litière, la gamelle ...) .
- Un statut vaccinal à jour (rage, typhus, coryza, chlamydiose, leucose ...) après évaluation du rapport « bénéfice/risque » pour chaque animal .
- Un contrôle sanitaire vétérinaire tous les 6 mois qui doit inclure une surveillance physique (examen détaillé des principaux marqueurs d'alertes tels que le poids, les yeux, les gencives, les ganglions ...) et biologique (analyse sanguine, biochimique, urinaire ...) .
- Un diagnostic rapide et un traitement approprié de toutes les infections opportunistes .

D) Mesures prophylactiques

1) Prophylaxie sanitaire

Afin de limiter la propagation virale du VIF, la démarche prophylactique consiste en l'identification des chats infectés et en leur ségrégation des autres individus via 3 mesures majeures :

- **Le dépistage** : les chats présentant des facteurs épidémiologiques à risques doivent être régulièrement testés .
- **La stérilisation** : les chats infectés par le VIF doivent être stérilisés afin de limiter le risque de transmission viral par morsure lors de comportements « agressifs » .
- **L'isolement** : les chats infectés par le VIF doivent être tenus à l'écart des autres chats « malades » afin de limiter le risque d'exposition à des agents infectieux et des chats « sains » afin de limiter le risque de transmission viral .

2) Prophylaxie vaccinale [46,47,48]

A ce jour, le FEL-O-VAX FIV® est le seul vaccin à visée prophylactique contre le VIF disponible sur le marché ayant reçu une AMM aux Etats-Unis depuis 2002 et en Australie depuis 2004 .

Le FEL-O-VAX FIV® est un vaccin entier inactivé et bivalent, constitué de la souche *Petaluma* du sous-type A du VIF et de la souche *Shizuoka* du sous-type D du VIF, commercialisé par le laboratoire BOEHRINGER et indiqué comme « une aide à la prévention de l'infection par le VIF chez les chats présentant un risque d'exposition » (VOIR ANNEXE 2) .

Le protocole d'administration du FEL-O-VAX FIV® repose sur l'injection d'une dose de 1mL par voie sous cutanée renouvelée à J20 et J40 (un rappel annuel est également recommandé) .

Figure 47 : **Illustration du FEL-O-VAX FIV® (BOEHRINGER)**



Bien que démontrant une efficacité prophylactique significative sur les sous-types homologues A et D, le FEL-O-VAX FIV® ne dispose pas d'AMM européenne pour 2 raisons majeures :

- **Une protection incertaine** : l'efficacité du FEL-O-VAX FIV® contre les sous-types hétérologues B et/ou les isolats qui prédominent en Europe semble incomplète et variable compte tenu des résultats d'études rares, contradictoires et peu spécifiques .
- **Un diagnostic impossible** : le FEL-O-VAX FIV® induit une production d'anticorps anti-VIF indifférentiables des anticorps anti-VIF produits par l'infection naturelle et empêche donc, lors du dépistage sérologique par ELISA et/ou Western Blot, la distinction entre les chats vaccinés et les chats infectés nécessaire à l'établissement d'un diagnostic de certitude et à la mise en place d'une prophylaxie efficace .

CONCLUSION

Méconnue du grand public et pourtant mondialement répandue, cette étude du VIF chez le chat avait pour but d'éclairer le lecteur sur l'ensemble des connaissances actuelles concernant ce virus responsable d'un effondrement progressif du système immunitaire qui, corrélé à l'apparition de manifestations cliniques et/ou d'infections opportunistes protéiformes, aboutit inexorablement à la mort de l'animal .

Bien qu'étudié depuis près de trois décennies, il n'existe encore actuellement aucun traitement curatif capable d'enrayer durablement l'infection par le VIF, d'où la nécessité, compte tenu de sa forte prévalence au sein de la population féline, d'inciter le plus grand nombre à adopter une attitude responsable et éclairée concernant l'importance du dépistage et des mesures préventives nécessaire à la limitation de sa propagation.

Aussi, il convient de s'interroger sur la démarche actuelle d'une majorité de propriétaires et/ou praticiens consistant en l'euthanasie des félins contaminés par « facilité » au détriment d'une conduite éthique et humaniste dans lequel le chat, comme n'importe quel animal de compagnie, doit être considéré comme un être doté d'une sensibilité à part entière.

Compte tenu de leur proximité génétique, le VIF partage également de nombreuses similitudes virologiques et pathologiques communes avec son homologue humain (VIH) .

D'importance majeure en médecine vétérinaire, l'étude du VIF représente donc, au même titre que les recherches animales chez le singe, un enjeu sanitaire intéressant pour l'Homme en vue d'améliorer sa compréhension physiopathologique du VIH et d'en élaborer un traitement pour le futur .

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDREU, Alexandra. *Contribution à l'étude des facteurs de risque associés à l'infection par le FIV et le FeLV: Étude réalisée en partenariat avec l'association de l'École du Chat Libre de Toulouse*. 2016. Thèse de doctorat.
2. BIZIEN, Élodie. *Contribution à l'étude de l'épidémiologie de l'infection du chat par le FeLV et le FIV: étude de la survie chez des chats malades et sains en Haute-Garonne*. 2001. Thèse de doctorat.
3. LISARDE BOUCHARD, Léo. *Virus de l'Immunodéficience Féline (FIV) et vaccination: de la maladie naturelle du chat à un modèle d'étude du SIDA humain*. 2010. Thèse de doctorat.
4. KPADE, Amélie. *Les Rétroviroses félines: actualités bibliographiques sur le traitement et la prophylaxie*. 2007. Thèse de doctorat.
5. GIRAUDI FUTIN, Romain. *Etude rétrospective sur 63 cas de chats FIV positifs venus en consultation et testés à l'ENVA entre Janvier 2002 et Juin 2013: analyses épidémiologique, biologique et clinique*. 2014. Thèse de doctorat.
6. SABOURDY, Frédérique. *Diagnostic par PCR des rétroviroses félines*. 2001. Thèse de doctorat.
7. MARTINON, O. et LÉVY, D. Le virus de l'immunodéficience féline. *Veterinary Research*, 1993, vol. 24, no 2, p. 151-158.
8. TARDIF, Mélanie. *Caractérisation du rôle de LFA-1 dans l'infection des lymphocytes T CD4+ par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1*. 2005. Thèse de doctorat. Université Laval.
9. THIBAUT, Sandra. *Effet de la stimulation des TLR sur l'infection par le VIH-1 des lymphocytes T CD4+ et des cellules dendritiques primaires*. 2008. Thèse de doctorat. Université Laval.
10. PFISTER, Aline. *La démarche diagnostique de l'infection par le FeLV: synthèse et conseils aux praticiens*. 2010. Thèse de doctorat.
11. ADAMCZYK, Elodie. *Les antifongiques en médecine vétérinaire*. 2011. Thèse de doctorat. Thèse de Doctorat, Université Claude-Bernard-Lyon I.
12. AUBERT, Laurence. *Les maladies respiratoires chroniques obstructives chez le chat*. 2002. Thèse de doctorat. École vétérinaire de Maisons-Alfort.
13. TOING, Caroline. *Démarche diagnostique en dermatologie féline en vue de l'établissement d'une nouvelle fiche clinique de consultation*. 2005. Thèse de doctorat.

14. QUIERZY, Pauline. *Ethiopathogénie des dermatoses viro-induites dans l'espèce féline*. 2007. Thèse de doctorat.
15. THEZE, Jacques, NORDMANN, Roger, CHARPENTIER, Bernard, *et al.* Les lymphocytes CD4 cibles et acteurs dans la pathogenèse de l'infection à VIH: Conséquences thérapeutiques. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 2008, vol. 192, no 7, p. 1453-1468.
16. ESPERT, Lucile, DENIZOT, Mélanie, GRIMALDI, Marina, *et al.* Autophagie et destruction des lymphocytes T CD4 par le VIH-1. *M/S: médecine sciences*, 2006, vol. 22, no 8-9, p. 677-678.
46. COURCHAMP, Franck et PONTIER, Dominique. Feline immunodeficiency virus: an epidemiological review. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Serie III-Sciences de la Vie*, 1994, vol. 317, no 12, p. 1123-1134.
47. UHL, E. W., HEATON-JONES, T. G., PU, R., *et al.* FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review: FIV vaccine 2002 update and review. *Veterinary immunology and immunopathology*, 2002, vol. 90, no 3, p. 113-132.
48. PU, Ruiyu, COLEMAN, James, COISMAN, James, *et al.* Dual-subtype FIV vaccine (Fel-O-Vax® FIV) protection against a heterologous subtype B FIV isolate. *Journal of feline medicine and surgery*, 2005, vol. 7, no 1, p. 65-70.
49. RICHARDS, James R., ELSTON, Thomas H., FORD, Richard B., *et al.* The 2006 American association of feline practitioners feline vaccine advisory panel report. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, vol. 229, no 9, p. 1405-1441.

SITES INTERNET CONSULTÉS

17. Abcdcatsvets.org. (2015). *Feline Immunodeficiency*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.abcdcatsvets.org/feline-immunodeficiency/>.
18. DECOSTER, Anne et LEMAHIEU, J. C. (2008). *LES RÉTROVIRUS*. [en ligne] Disponible sur : <http://anne.decoster.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/hiv05.pdf>
19. <http://www.pathexo.fr>. (n.d.). *Virologie, immunologie et histoire naturelle de l'infection à VIH*. [en ligne] Disponible sur : http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module2.pdf.
20. <http://www.pathexo.fr>. (n.d.). *Dépistage et diagnostic de l'infection à VIH* [en ligne] Disponible sur : http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module3.pdf.

21. STOUFF, Pierre. (2004). *Immunologie*. [en ligne] Pst.chez-alice.fr. Disponible sur : <http://pst.chez-alice.fr/ts011.htm>.
22. LAMBOTTE, O et al. (n.d.). *Mécanismes des anomalies acquises du développement de l'immunité, VIH et système immunitaire*. [en ligne] <http://www.assim.refer.org/>. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.5.vih.pdf>.
23. Fr.wikipedia.org. (n.d.). *Virus de l'immunodéficience féline*. [en ligne] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunod%C3%A9ficience_f%C3%A9line.
24. Cliniqueveterinairecalvisson.com. (n;d). *Le FIV (Virus de l'Immunodéficience Féline)*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article-veterinaire-4-13-le-fiv-virus-de-l-immunodeficiency-feline>.
25. Positifelins.e-monsite.com. (n.d.). *Positifélins*. [en ligne] Disponible sur : <http://positifelins.e-monsite.com/>.
26. Ens-lyon.fr. (n.d.). *Principe de la PCR*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/principe/principe.htm>.
27. Acces.ens-lyon.fr. (2016). *Immunité et vaccination*. [en ligne] Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination>.
28. Wanimocom. (n.d.). *Santé - Chats*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.wanimocom/veterinaire/chats/santé/>.
29. Fregis.com. (n.d.). *Nos infos santé chat*. [en ligne] Disponible sur : http://www.fregis.com/infos_santé_pathologies_chat.php.
30. Cliniqueveterinaireladeveze.com. (n.d.). *Chat - Clinique Vétérinaire*. [en ligne] Disponible sur : http://www.cliniqueveterinaireladeveze.com/vetup_articleList.php?categoryMainId=6
31. Zoetis.fr. (n;d). *Chats*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.zoetis.fr/species/chats.aspx>.
32. Eleveursfelins.merial.com. (n.d). *Merial - éleveurs félins*. [en ligne] Disponible sur : http://eleveursfelins.merial.com/index.asp#fel_biblio.
33. Amonchat.com. (n.d). *À Mon Chat: Clinique Vétérinaire*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.amonchat.com/fiches-informatives-clinique-a-mon-chat.aspx>.
34. Esccap.fr. (n.d.). *Informations sur le diagnostic et traitement des maladies parasitaires du chien, du chat et des NAC*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.escap.fr/>.
35. <http://www.bcfi-vet.be>. (n.d.). *LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.bcfi-vet.be/fr/frinfos/frfolia/05FVF2a.pdf>.
36. Vetbook.org. (n.d.). *FIV - Cat*. [en ligne] Disponible sur : <http://vetbook.org/wiki/cat/index.php?title=FIV>.

37. <http://www.ema.europa.eu>. (2007). *RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION (EPAR) VIRBAGEN OMEGA*. [en ligne] Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000061/WC500069605.pdf.
38. Vet.cornell.edu. (n.d.). *Feline Immunodeficiency Virus*. [en ligne] Disponible sur : http://www.vet.cornell.edu/fhc/Health_Information/brochure_fiv.cfm.
39. <http://icatcare.org>. (n.d.). *Feline immunodeficiency virus (FIV)*. [en ligne] Disponible sur : <http://icatcare.org/advice/cat-health/feline-immunodeficiency-virus-fiv>.
40. DECOSTER, Anne et LEMAHIEU, J. C. (n.d.). *LES INTERFERONS*. [en ligne] Disponible sur : <http://anne.decoster.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/ifnav05.pdf>
41. Cours-pharmacie.com. (n.d.). *Immunologie*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie>.
42. Vih.org. (n.d.). *Tout sur les tests de dépistage rapide*. [en ligne] Disponible sur : <http://vih.org/20090928/tout-tests-depistage-rapide/57247>.
43. Imgt.org. (n.d.). *Présentation des antigènes par MHC-Ia à la surface d'une cellule infectée par un virus à ARN (ex : VIH)*. [en ligne] Disponible sur : http://www.imgt.org/IMGTEducation/Tutorials/MHC/_FR/Presentation/MHC_VIH.html.
44. SantéVet. (2015). *Toujours plus de chats que de chiens en France*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.santevet.com/articles/2015-toujours-plus-de-chats-que-de-chiens-en-france#sthash.cDGDdgJ2.dpbs>
45. Ouest-france.fr. (2016). *Ces dix pays où les chats sont rois*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ouest-france.fr/leditiondusoir/data/713/reader/reader.html#!preferred/1/package/713/pub/714/page/18>.
50. Virbac. (n.d.). *NOTICE VIRBAGEN OMEGA*. [en ligne] Disponible sur : <http://file:///C:/Users/Thomas/Downloads/124829-2011.08.05%20.pdf>
51. Boehringer Ingelheim. (n.d.). *Fel-O-Vax FIV® Vaccine*. [en ligne] Disponible sur : <http://files.boehringer.com.au/files/CMI/Fel-O-Vax%20FIV%20Au.pdf>

SOURCE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : TALBOTT, Randy L., SPARGER, E. Elizabeth, LOVELACE, Kathleen M., *et al.* Nucleotide sequence and genomic organization of feline immunodeficiency virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989, vol. 86, no 15.

Figure 2 : BALINT, R. (n.d.). *Structure du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'illustration (pour la formation médicale de base, pour les cliniques et les écoles)*. [en ligne] 123RF Stock Photos. Disponible sur http://fr.123rf.com/photo_18649988_structure-du-virus-de-l-immunodeficiency-humaine-vih-l-illustration-pour-la-formation-medecale-de-b.html.

Figure 3 : GOODSSELL, D. (2002). *HIV Reverse Transcriptase*. [en ligne] Pdb101.rcsb.org. Disponible sur : <https://pdb101.rcsb.org/motm/33>.

Figure 4 : GOODSSELL, D. (2011). *Integrase*. [en ligne] Pdb101.rcsb.org. Disponible sur : <https://pdb101.rcsb.org/motm/135>.

Figure 5 : GOODSSELL, D. (2011). *Protease*. [en ligne] Pdb101.rcsb.org. Disponible sur : <https://pdb101.rcsb.org/motm/140>.

Figure 6 : LECOLLINET, Sylvie et RICHARDSON, Jennifer. Vaccination against the feline immunodeficiency virus: the road not taken. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 2008, vol. 31, no 2.

Figure 7 : ELIAOU, MAKINSON, VINCENT, MORQUIN (2009). *Immunité Immunité et infection infection VIH : Des bases théoriques théoriques aux implications implications thérapeutiques*. [en ligne] Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIF/Ressources_locales/ImmunologieReaction_Inflammatoire/MIF-Immuno-ECN_85_VIH.pdf

Figure 8 : PANCINO, Gianfranco, FOSSATI, Isabelle, CHAPPEY, Colombe, *et al.* Structure and variations of feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins. *Virology*, 1993, vol. 192, no 2.

Figure 9 : HOSIE, Margaret J., ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, *et al.* Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2009, vol. 11, no 7.

Figure 10 : PU, Ruiyu, COLEMAN, James, OMORI, Mayuko, *et al.* Dual-subtype FIV vaccine protects cats against in vivo swarms of both homologous and heterologous subtype FIV isolates. *Aids*, 2001, vol. 15, no 10.

Figure 11 : Acces.ens-lyon.fr. (n.d.). *Cycle de vie naturel d'un rétrovirus*. [en ligne] Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/biomol/enjeux/TGS/html/vscycle.htm>.

Figure 12 et 13 : Afd-ld.org. (n.d.). *Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)*. [en ligne] Disponible sur : http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=sida.

Figure 14 : <http://jef.perrin.free.fr>. (2006). *Rétrotranscription chez HIV*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.perrin33.com/virologie/cycles/retrotranscription.html>.

Figure 15 : Bio-top.net. (n.d.). *Quelques données sur la physiopathologie du SIDA*. [en ligne] Disponible sur : http://www.bio-top.net/Physiopathologie/sida_prevention.html.

Figure 16 et 19 : Slideplayer.fr. (n.d.). *LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES*. [en ligne] Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/1678513/>.

Figure 17 : Takween.com. (n.d.). *Gènes et Structures*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.takween.com/genes-structures.html>.

Figure 18 : Pst.chez-alice.fr. (n.d.). *De la molécule d'ADN à la théorie de l'information génétique*. [en ligne] Disponible sur : <http://pst.chez-alice.fr/1sbiomol.htm>.

Figure 20 : Inserm.fr. (2014). *VIH et sida*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vih-et-sida>.

Figure 21 : Diopsvt.blogspot.fr. (2007). [en ligne] Disponible sur : <http://diopsvt.blogspot.fr/2007/07/diapos.html>.

Figure 22 : Annabac.com. (n.d.). *Le système immunitaire et le VIH*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.annabac.com/qcm-brevet/le-systeme-immunitaire-et-le-vih>.

Figure 23 : ADDIE, D. D., DENNIS, J. M., TOTH, S., *et al.* Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *The Veterinary Record*, 2000, vol. 146, no 15.

Figure 24 : Hematocell.fr. (2011). *Syndromes mononucléosiques*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/120-syndromes-mononucleosiques>.

Figure 25 : (**gauche**) Alternativesante.fr.. [en ligne] Disponible sur : <http://www.alternativesante.fr/dents/soigner-leurs-gingivites-et-leurs-aphtes>. (**centre**) Theses.vet-alfort.fr. (2009). *Atlas de dermatologie canine et féline*. [en ligne] Disponible sur : http://theses.vet-alfort.fr/Th_multimedia/dermato/html/003-ct.htm. (**droite**) *Odonto-stomatologie canine et féline*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.vetortho.net/article-5660311.html>.

Figure 26 : Natachagalgos.vefblog.net. [en ligne] Disponible sur : <http://natachagalgos.vefblog.net/>.

Figure 27 : (**gauche**) [www2.vetagro-sup.fr](http://www2.vetagro-sup.fr/etu/milani/web/cecite_et_oeil_rouge.html). [en ligne] Disponible sur : http://www2.vetagro-sup.fr/etu/milani/web/cecite_et_oeil_rouge.html. (**centre**) [Veterinaire-ophtalmo-lengelle.be](https://www.veterinaire-ophtalmo-lengelle.be). *OPHTALMOLOGIE VETERINAIRE*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.veterinaire-ophtalmo-lengelle.be/index.php?page=4&liste=oui>. (**droite**) *L'anisocorie chez le chien et le chat*. [en ligne] Disponible sur : <http://kikivet.over-blog.com/article-6056123.html>.

Figure 28 : <http://www.snof.org/>. *Toxoplasmose oculaire*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.snof.org/encyclopedie/toxoplasmose-oculaire>.

Figure 29 : (**gauche**) [Amonchat.com](http://www.amonchat.com/maladies-infectieuses-chat.aspx). *Maladies infectieuses du chat*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.amonchat.com/maladies-infectieuses-chat.aspx>. (**droite**) [Conseilsveterinaire.com](http://conseilsveterinaire.com/le-coryza-du-chat-une-maladie-a-prendre-au-serieux/). *Coryza du chat*. [en ligne] Disponible sur : <http://conseilsveterinaire.com/le-coryza-du-chat-une-maladie-a-prendre-au-serieux/>.

Figure 30 : www.animogen.com/. *Santé : la PIF ou péritonite infectieuse féline*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.animogen.com/2013/05/06/sante-la-pif-ou-peritonite-infectieuse-feline-causessymptomestraitement/>.

Figure 31 : (**gauche**) [Monde-des-chats.blogspot.fr](http://monde-des-chats.blogspot.fr/2011/03/la-teigne-chez-le-chat.html). *La teigne chez le chat*. [en ligne] Disponible sur : <http://monde-des-chats.blogspot.fr/2011/03/la-teigne-chez-le-chat.html>. (**centre**) [Dermavet.com](http://www.dermavet.com/modules/atlasparasito/hm/ното/clin.htm). *Gale notoédrique*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.dermavet.com/modules/atlasparasito/hm/ното/clin.htm>. (**droite**) [Technidog.com](https://www.technidog.com/actualites/pelage-chat-conseils-produits.html/chat-et-gale-des-oreilles). *Chat et gale des oreilles*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.technidog.com/actualites/pelage-chat-conseils-produits.html/chat-et-gale-des-oreilles>.

Figure 32 : [lota029.bbgraph.com](http://lota029.bbgraph.com/t10012-risque-de-rage-du-a-des-chatons-venant-du-maroc). *Risque de rage des chatons*. [en ligne] Disponible sur : <http://lota029.bbgraph.com/t10012-risque-de-rage-du-a-des-chatons-venant-du-maroc>.

Figure 33 : (**gauche**) [Theses.vet-alfort.fr](http://theses.vet-alfort.fr/Th_multimedia/dermato/html/012-ct.htm). *Atlas de dermatologie canine et féline*. [en ligne] Disponible sur : http://theses.vet-alfort.fr/Th_multimedia/dermato/html/012-ct.htm. (**droite**) [http://kikivet.over-blog.com/](http://kikivet.over-blog.com/article-petite-crouste-a-l-oeil-41199170.html). *Carcinome épidermoïde palpébral chez un chat*. [en ligne] Disponible sur : <http://kikivet.over-blog.com/article-petite-crouste-a-l-oeil-41199170.html>.

Figure 34 : [Annabac.com](https://www.annabac.com/qcm-brevet/le-systeme-immunitaire-et-le-vih). (n.d.). *Le système immunitaire et le VIH*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.annabac.com/qcm-brevet/le-systeme-immunitaire-et-le-vih>.

Figure 35 : [Bioutils.unige.ch](http://bioutils.unige.ch/experiences/exp_elisa.php). (n.d.). *Test ELISA*. [en ligne] Disponible sur : http://bioutils.unige.ch/experiences/exp_elisa.php.

Figure 36 : [Biologiste, N.](http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html) (n.d.). *IFI (Immunofluorescence indirecte)*. [en ligne] [Memobio.fr](http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html). Disponible sur : http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html.

Figure 37 : Svtaclairjj.fr. (n.d.). *Principe des tests immunochromatographiques rapides*. [en ligne] Disponible sur : http://www.svtaclairjj.fr/tetanos/testAc_principe.htm.

Figure 38 : (**gauche**) Zoetisus.com. (2014). *WITNESS FeLV-FIV*. [en ligne] Disponible sur : https://www.zoetisus.com/products/cats/witness_felv-fiv.aspx. (**centre**) Laboratories, I. (n.d.). *Test SNAP Combo Plus FIV/FeLV*. [en ligne] Idexx.fr. Disponible sur : <http://www.idexx.fr/smallanimal/inhouse/snap/feline-combo.html>. (**droite**) Megacor.at. (n.d.). *FASTest® FeLV-FIV*. [en ligne] Disponible sur : http://www.megacor.at/product/fastest_felv-fiv.html?language=en.

Figure 39 et 40 : Bio-top.net. (n.d.). *Quelques données sur la physiopathologie du SIDA*. [en ligne] Disponible sur : http://www.bio-top.net/Physiopathologie/sida_prevention.html.

Figure 41 : Docplayer.fr. (2014). *CYTOMETRIE EN FLUX*. [en ligne] Disponible sur : <http://docplayer.fr/11491496-Cytometrie-en-flux-bd-facsverse-bd-facsaria-iii-adriana-delwail-univ-poitiers-fr-journee-de-formation-et-information-17-11-2014.html>.

Figure 42 : <http://www.congres-des-sciences.be/>. (n.d.). *LA RÉACTION DE POLYMÉRISATION EN CHAÎNE (PCR) PRINCIPE ET APPLICATIONS*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.congres-des-sciences.be/archives/2006/DOC-Siatka.pdf>.

Figure 43 : Abmgood.com. (n.d.). *Polymerase Chain Reaction (PCR) - An Introduction*. [en ligne] Disponible sur : https://www.abmgood.com/marketing/knowledge_base/polymerase_chain_reaction_introduction.php.

Figure 44 : (**gauche**) Fr.wikipedia.org. (n.d.). *Thymidine*. [en ligne] Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Thymidine>. (**droite**) Fr.wikipedia.org. (n.d.). *Zidovudine*. [en ligne] Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Zidovudine>.

Figure 45 : En.wikipedia.org. (n.d.). *Plerixafor*. [en ligne] Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Plerixafor>.

Figure 46 : Bestpetmeds.co.uk. (n.d.). *Virbagen Omega*. [en ligne] Disponible sur : <http://www.bestpetmeds.co.uk/p-3748-virbagen-omega.aspx>.

Figure 47 : Entirelypets.com. (n.d.). *Fel-O-Vax FIV*. [en ligne] <http://www.entirelypets.com/fel-o-vax-fiv-25-doses.html>.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : **Classification simplifiée des Rétrovirus**.....5
- Tableau 2 : **Classification simplifiée des interférons**.....68

ANNEXE 1 : Notice d'utilisation du VIRBAGEN® [50]

VIRBAGEN OMEGA 5 MU pour chiens et chats VIRBAGEN OMEGA 10 MU pour chiens et chats

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

VIRBAC S.A.
1^{ère} Avenue – 2065 m – L.I.D.
F-06516 CARROS
FRANCE

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

VIRBAGEN OMEGA 5 MU pour chiens et chats
VIRBAGEN OMEGA 10 MU pour chiens et chats

3. LISTE DU (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Flacon contenant la fraction lyophilisée:

Principe actif:

Présentation de 5 MU :	
Interféron omega recombinant d'origine féline	5 MU*/flacon
Présentation de 10 MU :	
Interféron omega recombinant d'origine féline	10 MU*/flacon

*MU: million d'unités

Flacon contenant le solvant:

Solution isotonique de chlorure de sodium 1 ml

4. INDICATION(S)

Chiens :

Réduction de la mortalité et des signes cliniques de la parvovirose (forme entérique) chez les chiens de plus d'un mois.

Chats :

Traitement des chats infectés par le FeLV et/ou le FIV, à un stade clinique non terminal, à partir de l'âge de 9 semaines. Dans le cadre d'une étude clinique, ont été observées :

- une réduction des signes cliniques pendant la phase symptomatique (4 mois)
- une réduction de la mortalité :
 - chez les chats anémiques, le taux de mortalité de l'ordre de 60% observé à 4, 6, 9 et 12 mois diminue d'environ 30% suite au traitement avec l'interféron ;
 - chez les chats non-anémiques, le taux de mortalité de 50% chez les chats infectés par le FeLV diminue de 20% suite au traitement avec l'interféron. Chez les chats infectés par le FIV, on a observé une faible mortalité (5%) qui n'est pas influencée par le traitement.

5. CONTRE-INDICATIONS

Chiens : toute vaccination pendant et après traitement avec VIRBAGEN OMEGA est contre-indiquée jusqu'au rétablissement complet du chien.

Chats : toute vaccination étant contre-indiquée pendant la phase symptomatique des infections par le FeLV et le FIV, les effets de VIRBAGEN OMEGA sur la vaccination des chats n'ont pas été évalués.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans certains cas, on peut observer, pendant le traitement, les signes cliniques transitoires suivants chez les chiens et les chats :

- hyperthermie (3 à 6 heures après injection) ;
 - vomissements ;
 - selles molles pouvant aller jusqu'à une légère diarrhée, chez les chats uniquement.
- De plus, on peut observer une légère baisse du nombre de leucocytes, thrombocytes, érythrocytes, et une plus forte concentration d'alanine aminotransférase. Ces paramètres sont rétablis dans la semaine qui suit la dernière injection.
- fatigue transitoire pendant le traitement, chez les chats uniquement.

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Chiens et chats.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Chiens : la dose est de 2,5 MU/kg de poids vif.

Chats : la dose est de 1 MU/kg de poids vif.

La fraction lyophilisée doit être reconstituée avec 1 ml du solvant spécifique pour obtenir, selon la présentation, une suspension contenant 5 MU ou 10 MU d'interféron recombinant.

Chiens : le produit reconstitué est injecté par voie intraveineuse une fois par jour pendant 3 jours consécutifs.

Chats : le produit reconstitué est injecté par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Trois traitements distincts de 5 jours doivent être réalisés aux jours 0, 14 et 60.

Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Chiens et chats : il a été montré que l'efficacité clinique du produit ne peut être obtenue qu'en suivant strictement la posologie recommandée.

Chats : en cas de traitements répétés de maladies chroniques associées à des insuffisances hépatique, cardiaque ou rénale, la maladie concernée doit être contrôlée avant administration de VIRBAGEN OMEGA.

Des traitements symptomatiques améliorent le pronostic.

Il est recommandé de n'utiliser le produit qu'avec le solvant fourni.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver et à transporter à une température entre +2°C et +6°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et d'allaitement.

Aucune information n'est disponible sur l'induction d'effets secondaires à long terme chez les chiens et les chats, en particulier pour les troubles auto-immuns. De tels effets secondaires ont été décrits après une administration répétée et sur une longue durée de l'interféron de type I chez l'homme. On ne peut donc exclure l'apparition de troubles auto-immuns chez les animaux traités et cette éventualité doit être évaluée dans le cadre du rapport risque-bénéfice.

L'efficacité du produit n'a pas été testée chez les chats présentant des tumeurs liées au FeLV, ni chez les chats en phase terminale de maladies liées au FeLV ou aux deux virus FeLV et FIV.

En cas d'administration par voie intraveineuse chez les chats, on peut observer des effets secondaires plus importants, tels qu'une hyperthermie, des selles molles, une anorexie, une soif diminuée ou un malaise.

Si ce produit vous a accidentellement été injecté, contactez rapidement votre médecin, même s'il s'agit d'une très petite quantité et prenez la notice avec vous.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRIAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE 2 : Notice d'utilisation du FEL-O-VAX FIV® [51]

READ SAFETY DIRECTIONS
FOR ANIMAL TREATMENT ONLY

Fel-O-Vax FIV® Vaccine (Inactivated)



An inactivated vaccine for the active immunisation of susceptible healthy cats 8 weeks of age or older as an aid in the prevention of infection with feline immunodeficiency virus.

Composition:
Each 1 mL contains inactivated feline immunodeficiency virus (Petaluma & Shizuoka strains, RP \geq 1.0), polymyxin B, neomycin and thiomersal added as preservatives.

To be used by, or under the direction of a registered veterinary surgeon.

DIRECTIONS FOR USE:

Vaccinate only healthy cats or kittens with normal temperatures.

Precautions:

Animals under treatment with immunosuppressive drugs should be vaccinated with caution.

Studies to support the use of the product in pregnant queens have not been conducted.

Side Effects:

Some animals may show transient post-vaccination reactions including pain, malaise, lethargy, inappetence, transient fever, depression and/or stiffness. These reactions usually disappear within 24-48 hours.

Allergic reactions such as anaphylaxis occur rarely and may require parenteral treatment with an antihistamine, a corticosteroid or adrenalin as appropriate.

Local site reactions after vaccination are rare but transient swelling, pain and subcutaneous thickening may occur.

Dose and Administration:

Shake the bottle well to obtain a uniform suspension of the vaccine before administration.

The entire contents of the bottle should be used immediately after opening.

A new sterile syringe and needle should always be used to administer this vaccine.

Dose:

Withdraw the contents of a single dose vial (1 mL) aseptically into a sterile syringe and inject subcutaneously.

Recommended Vaccination Plan:

Fel-O-Vax FIV® Vaccine (Inactivated) can be used on its own or as part of a standard vaccination program.

The following vaccination program is recommended for cats and kittens:

Cats aged 8 weeks and older	For an initial vaccination course, three doses are required, injected at intervals of 2-4 weeks.
Booster Vaccination	Annual booster with a single dose of vaccine.

User Safety Information:

Self-injection: Take care to avoid self-injection. In the event of self-administration, seek prompt medical attention and take this package leaflet/carton with you. If possible the application of gentle squeezing pressure with absorbent material (e.g. facial tissues) at the injection site will swab up unabsorbed vaccine. Strong squeezing of the site should be avoided. The damaged area should be thoroughly cleansed and a topical antiseptic applied. Accidental self-administration may result in local bruising, severe pain and swelling, particularly if injected into a joint or finger, and in rare cases could result in the loss of the affected finger if prompt medical attention is not given. If pain persists for more than 12 hours after medical examination, seek medical advice again.

First Aid:

If poisoning occurs, contact a doctor or Poisons Information Centre.
Phone Australia 131126.

Disposal:

Discarded syringes and needles should immediately be placed in a designated and appropriately labelled "sharps" container. Discarded vials should immediately be placed in a designated and appropriately labelled "biologicals" container.

Storage:

Store between 2-8°C. Do not freeze. Protect from light.

Packaging:

Is supplied as 25 or 10 vials of inactivated vaccine.

Not all pack sizes may be marketed.

Fel-O-Vax FIV® is a registered trademark of Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. - used under license.

APVMA Approval No. 57788/60414

Boehringer Ingelheim Pty Limited
Animal Health Division
78 Waterloo Road
North Ryde NSW 2113



Please recycle leaflet, label and tray only.

FELFIVWINTS