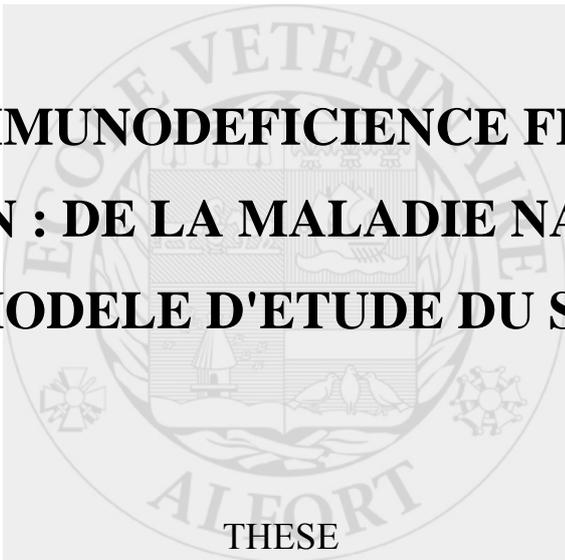


Année 2010

**VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE FELINE (FIV) ET
VACCINATION : DE LA MALADIE NATURELLE DU
CHAT A UN MODELE D'ETUDE DU SIDA HUMAIN**



THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL

par

Léo, Maël LISARDE BOUCHARD

Né le 6 novembre 1985 à Châteauroux (Indre)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Mme LE PODER Sophie

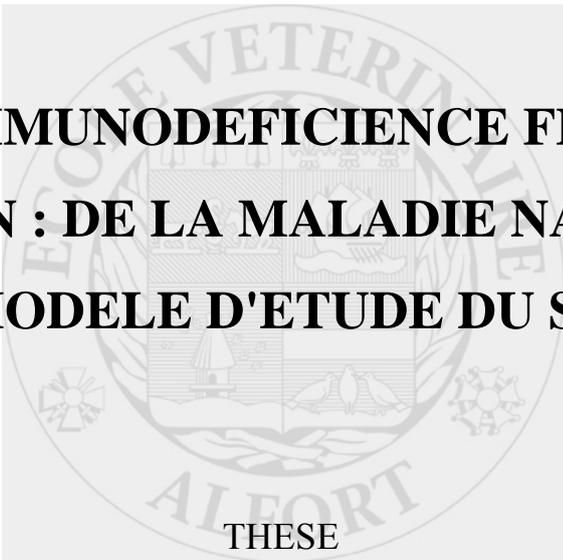
Maître de conférences à l'ENVA

Invitée : Mme RICHARDSON Jennifer

Docteur Vétérinaire

Année 2010

**VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE FELINE (FIV) ET
VACCINATION : DE LA MALADIE NATURELLE DU
CHAT A UN MODÈLE D'ÉTUDE DU SIDA HUMAIN**



THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

par

Léo, Maël LISARDE BOUCHARD

Né le 6 novembre 1985 à Châteauroux (Indre)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Mme LE PODER Sophie

Maître de conférences à l'ENVA

Invitée : Mme RICHARDSON Jennifer

Docteur Vétérinaire

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François

LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques,

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

- Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>	<p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur *</p> <p>Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

- Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Professeur M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel</p> <p>Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel M. CARNICER David, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Professeur (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences M. JARDEL Nicolas, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences Mme HALOS Lénaïg, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p>
--	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

- Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel</p>
---	---

* Responsable de l'Unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil, qui a fait l'honneur d'être le président du jury lors de la soutenance de ma thèse. Hommage respectueux.

A Madame Nathalie Cordonnier, directeur de ma thèse, pour sa profonde gentillesse, sa disponibilité et sa patience. Merci de m'avoir proposé un sujet si intéressant et actuel.
Que vous trouviez ici l'expression de ma gratitude.

A Madame Sophie Le Poder, assesseur de ma thèse, pour sa relecture attentive et son implication dans ce travail.

A Madame Jennifer Richardson, qui a dévoué des années à l'étude de ce sujet. Je vous remercie pour la discussion que nous avons eu ensemble, et pour me faire l'honneur d'assister à cette soutenance.

Aux bibliothécaires, qui viennent toujours à notre secours avec le sourire.

A Emilie, ma tendre moitié, qui représente tant à mes yeux. Merci de rendre chaque instant à tes côtés si précieux.

A mes parents, qui ont toujours reconnu mon travail et sans qui rien n'aurait de sens. Merci de m'avoir toujours soutenu et de croire en moi.

A ma grande sœur Luce, que j'aime très fort, et que je remercie d'être venue assister à ma soutenance.

A Papy et Mamy, mes grands-parents maternels que je n'ai jamais connus, mais qui ont toujours été présents dans mon cœur, et le seront à jamais.

A Nounou, ma grand-mère d'adoption, qui aura représenté tout ce qu'on peut attendre d'une grand-mère, et même plus. J'aurais adoré que tu voies ce jour.

A Manou, ma grand-mère paternelle, avec qui j'essaie de rattraper le temps perdu.

A Panou et ma tante Marie-Jo, partis trop tôt, et qui me manquent.

A Raff, mon parrain, de loin le meilleur que l'on puisse avoir, et que j'aime tant. Grosses bises à ta famille, et une de plus pour ma filleule.

A Domino, ma marraine, qui a toujours été là pour moi, et qui ne me quitte pas des yeux. Merci.

A mes oncles et tantes, à mes cousins, Pierre (et Séréna), Etienne, Maxime et Sylvaine, ainsi que tous les autres plus éloignés, que j'aimerais voir plus souvent. Je souhaite que l'on passe encore de nombreux Noël ensemble.

A tous mes amis Alforiens : **Arnaud, Marie-Danielle, Amandine, Valérie, Benoit et Charlotte, Clélia, Sara, Magali, Benoit, Marie.**

A tous mes amis de classe préparatoire et de lycée : **Antoine, Marie-Eve, Aurélien, Raphaël, Luis, Sébastien.**

A mes amis de toujours : **Jonathan et Jean-Baptiste.**

Merci pour ce que vous représentez pour moi. Ne changez rien.

TABLE DES MATIERES

Liste des acronymes et abréviations.....	6
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures	10
Liste des annexes.....	10
INTRODUCTION	12
I. Etude épidémioclinique comparée des syndromes d'immunodéficience féline et humaine	14
A. Historique	14
B. Importance et épidémiologie des maladies liées au FIV et au HIV	14
1. Intérêt de l'étude du FIV	15
2. Répartition géographique et prévalence des syndromes d'immunodéficience féline et humaine	15
C. Biologie comparée du FIV et du HIV	18
1. Les virus HIV et FIV	18
a) Classification et nomenclature.....	18
1) La famille des Retroviridae	18
2) Le genre Lentivirus.....	20
3) Lignées de lentivirus et évolution.....	22
➤ Cas du FIV.....	22
➤ Cas du HIV et SIV.....	23
b) Structure et propriétés physico-chimiques de ces virus.....	24
1) Structure virale	24
2) Propriétés physico-chimiques.....	26
3) Organisation génomique.....	26
4) Activité enzymatique virale.....	29
c) Propriétés biologiques comparées du FIV et du HIV.....	31
1) Tropicité cellulaire et effet cytopathogène	31
➤ Tropicité cellulaire	31
➤ Effet cytopathogène.....	31
2) Récepteurs viraux du FIV et du HIV	31
3) Variabilité du virus	33
➤ Régions variables.....	33
➤ Sous-types du FIV	34
2. Le cycle viral	36
3. Utilisation des rétrovirus en thérapie.....	39
a) Présence naturelle des rétrovirus	39
b) La thérapie génique	39
D. La symptomatologie comparée des infections par le FIV et le HIV	40
1. Lymphadénopathie	41
a) Lésions histologiques des nœuds lymphatiques	41
b) Analyse cytologique de ponction de nœuds lymphatiques.....	41
c) Atteinte d'autres organes lymphoïdes	41
2. Gingivite et stomatite.....	42
3. Symptômes nerveux	42
4. Syndrome de dépérissement	43
5. Néphropathie	43
6. Atteinte oculaire	44
7. Atteinte du tractus digestif.....	45
8. Atteinte du tractus respiratoire	46
9. Atteinte cutanée	46

10.	Néoplasie	47
a)	Types tumoraux et pathogénie.....	47
b)	Epidémiologie et localisation des tumeurs	48
11.	Agents de coinfections avec le FIV/HIV	49
a)	FIV et FeLV.....	49
b)	Coinfections avec le HIV	49
c)	FIV et FeSFV.....	49
II.	Les syndromes d'immunodéficience féline et simienne comme modèles d'étude expérimentaux de la pathogénie du SIDA humain.....	52
A.	Le modèle expérimental du SIDA félin, comparé au SIDA humain	52
1.	Modalités de transmission du virus	52
a)	La salive.....	52
b)	Transmission verticale.....	53
1)	Transmission verticale in utero ou lors de la mise-bas.....	53
➤	Dans les conditions naturelles	53
➤	Transmission expérimentale.....	53
➤	Conséquences sur le fœtus.....	54
2)	Transmission verticale via le lait.....	54
a)	Transmissions expérimentales du FIV selon des modes inhabituels.....	55
b)	Les facteurs de risque de la transmission	57
➤	Influence du mode de vie de l'animal	57
➤	Facteurs intrinsèques à l'animal	57
2.	Physiopathogénie de l'infection par le FIV	58
a)	Phase aiguë de l'infection.....	59
b)	Phase de portage asymptomatique.....	60
c)	Phase de lymphadénopathie persistante généralisée	60
d)	Phase ARC.....	60
e)	Phase SIDA.....	61
f)	Symptômes observés et incidence	62
g)	Comparaison avec les symptômes observés lors des différentes phases du SIDA humain	63
1)	Phase aiguë	63
2)	Phase de portage asymptomatique.....	63
3)	Phase de LPG.....	63
4)	Phase ARC.....	63
5)	Phase de SIDA.....	63
3.	La réponse immunitaire vis-à-vis du FIV et du HIV	65
a)	Evolution de la virémie au cours de l'infection.....	66
b)	La réponse humorale physiologique.....	67
c)	Causes de l'échec de la réponse humorale	68
1)	Régions variables et épitopes	68
2)	Accessibilité des épitopes du FIV et du HIV.....	69
d)	La réponse cellulaire au cours de l'infection par le FIV	70
1)	Rôle des lymphocytes T CD8+.....	71
2)	Modifications de l'expression des cytokines au cours de l'infection.....	73
3)	Influence de la durée d'infection sur le rapport CD4/CD8	74
4)	Causes de la diminution des LT CD4+.....	75
5)	Modifications du phénotype de certains LT CD8+	76
6)	Diminution d'efficacité des lymphocytes.....	77
7)	Importance de la charge virale : charge virale et évolution.....	77
e)	Une réponse immunitaire inadaptée	78
1)	Réduction des immunités efficaces	78

2)	Epitopes non accessibles	78
3)	Des « traîtres » au sein du système immunitaire	78
4)	Absence d'efficacité de la réponse cellulaire mémoire	79
B.	Les apports du modèle simien	79
1.	Importance d'un modèle animal de SIDA	79
2.	Incidence du SIDA simien	80
3.	Existence de facteurs de restriction cellulaire de l'infection	80
a)	Le locus TRIM5alpha	81
b)	Le locus APOBEC3G	81
4.	Importance de la variation génétique	82
a)	Variation dans le système d'histocompatibilité	82
b)	Variation au niveau des chimiokines et de leurs récepteurs	83
c)	Variations au sein du génotype viral	83
5.	Mutants viraux et échappement à la réponse immunitaire	83
III.	Les méthodes de diagnostic et de lutte contre l'infection par le FIV/HIV	86
A.	Le diagnostic de l'infection par le FIV/HIV	86
1.	Justification d'un dépistage du FIV	86
2.	Diagnostic clinique de l'infection par le FIV/HIV	86
3.	Diagnostic direct de l'infection par le FIV	87
a)	Diagnostic par isolement du virus	87
b)	Diagnostic par PCR	87
4.	Diagnostic indirect du FIV/HIV	88
a)	Examen sérologique	88
1)	La technique ELISA	88
2)	L'IFA (Immunofluorescent antibody Assay) ou immunochromatographie	90
3)	Le Western blot	91
b)	Dénombrement des lymphocytes CD4+ et CD8+	93
5.	Interprétation des tests FIV, contradictions entre les tests et conduite à tenir	93
a)	Test sérologique	93
1)	Interprétation d'un test positif	93
2)	Interprétation d'un test négatif	93
3)	Chatons et individus vaccinés, des cas particuliers	94
b)	Divergences entre résultats	95
1)	Animal séropositif et PCR-négatif	95
2)	Animal séronégatif et PCR-positif	95
c)	Stratégies employables	95
B.	Prévention et gestion des chats infectés et de leur entourage / Prévention de la transmission du HIV	96
1.	Mesures sanitaires	96
a)	Mesures préventives chez le chat	96
1)	Isolement des chats infectés	96
2)	Stérilisation des séropositifs	96
3)	Bilans de santé réguliers	96
4)	Précautions liées à la chirurgie et à l'hospitalisation	97
5)	Pronostic de l'infection par le FIV	97
b)	Mesures préventives chez l'homme	98
1)	Prévention de la transmission sexuelle	98
2)	Prévention de la transmission de la mère à l'enfant	98
3)	Prévention de la transmission sanguine	98
2.	Les essais de vaccination	99
a)	Enjeux de la vaccination	99
1)	Le besoin urgent d'un vaccin chez l'homme	99

2)	Importance des infections au FIV/HIV	99
b)	Objectifs de la vaccination	100
c)	Dangers de la vaccination.....	101
1)	Sécurité et innocuité des vaccins contre le HIV	101
2)	Les dangers de la vaccination : les « traitres » de la réponse immunitaire.....	101
d)	Obstacles à surmonter pour développer un vaccin	102
1)	Absence de protection naturelle par l'immunité.....	102
2)	Des caractéristiques uniques de ces virus.....	102
3)	Des essais vaccinaux de laboratoire peu appropriés.....	104
e)	Différents types de vaccins.....	105
1)	Vaccins vivants atténués.....	106
➤	Propriétés d'un vaccin atténué.....	106
➤	Un exemple de vaccin atténué contre le FIV.....	107
•	Construction du vaccin délété ORF-A.....	107
•	Efficacité du vaccin délété ORF-A.....	107
2)	Vaccins inertes.....	108
➤	Vaccins sous-unitaires	108
•	Vaccins sous-unitaire à base de protéines d'enveloppe.....	108
•	Vaccins sous-unitaires à base de protéines non-structurales	108
➤	Vaccins peptidiques.....	109
➤	Vaccins inactivés	109
•	Propriétés d'un vaccin inactivé.....	109
•	Un exemple de vaccin inactivé.....	109
❖	Construction du vaccin Fel-O-Vax	109
❖	Efficacité du vaccin Fel-O-Vax	109
3)	Vaccins recombinants.....	110
➤	Propriétés d'un vaccin recombinant	110
➤	Rappel sur les essais cliniques.....	111
•	Phase pré-clinique.....	111
•	Phase I.....	111
•	Phase II	111
•	Phase III.....	112
•	Phase IV.....	112
4)	Vaccins à ADN.....	114
f)	Leçons tirées de ces essais vaccinaux et modifications à apporter.....	114
C.	Les traitements des infections rétrovirales humaines et félines.....	116
1.	Traitements palliatifs	117
a)	Traitement symptomatique chez le chat	117
b)	Traitement spécifique des infections opportunistes.....	117
c)	Utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques humains.....	117
1)	La Filgastrim, ou rHuG-CSF	117
2)	L'erythropoïétine	118
3)	L'insulin-like growth factor-1	118
2.	Thérapies antivirales utilisées chez le chat, communes avec l'homme.....	118
a)	Les dérivés nucléosidiques	120
1)	La zidovudine	120
2)	La lamivudine	120
3)	Le PMEAs.....	120
b)	Les antagonistes du corécepteur CXCR4	121
1)	L'AMD3100	121
2)	Le T140 et ses dérivés	121
c)	Les interférons	121

d) Les immunomodulateurs, les inducteurs d'interférons et d'autres cytokines	122
e) L'ARN interférent ou ARNi.....	123
3. Thérapies antivirales utilisées chez l'homme	123
CONCLUSION	126
BIBLIOGRAPHIE	128
ANNEXES	Erreur ! Signet non défini.

Liste des acronymes et abréviations

AAV : « Adenovirus Associated Virus », virus associés aux adénovirus
Ad5 : Adénovirus de type 5
AFI : Anticorps Favorisant l'Infection
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARC : « AIDS Related Complex », 4^{ème} phase du SIDA ou syndrome associé à l'infection par le HIV-1
ARNi : ARN interférent
APOBEC3G : « Apolipoprotein beta mRNA-editing enzyme catabolic polypeptide 1-like protein G », facteur de restriction cellulaire de l'infection au HIV
ARNm : « Messenger RNA », ARN messenger
BIV : «Bovine Immunodeficiency-like Virus », virus de l'immunodéficience bovine
BLV: « Bovine Leukemia Virus», virus de la leucose bovine
CA : la protéine de capside, p24 pour le FIV
CAEV : « Caprine Arthritis Encephalitis Virus », virus de l'arthrite-encéphalite caprine
CCR5 : « Chemokine (C-C motif) Receptor 5 », un récepteur cellulaire du HIV-1
CDC : « Centers for Disease Control », centre ayant découvert le virus de l'immunodéficience humaine
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CrFK : « Crandell Feline Kidney cells », cellules très utilisées pour les tests *in vitro* du FIV
CXCR4 : « Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4 », un récepteur cellulaire commun au HIV-1 et au FIV
DU : Désoxyuridine triphosphatase
EIAV : « Equine Infectious Anemia Virus », virus de l'anémie infectieuse équine
ELISA : « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay », technique de dépistage sérologique
ELISpot IFN- γ : « Enzyme-Linked Immunosorbent spot assay », technique basée sur le principe de l'ELISA, qui permet de quantifier le nombre de LT produisant de l'IFN- γ
Env : Gène codant pour les glycoprotéines d'enveloppe des lentivirions
ERVs : « Endogenous Retrovirus », rétrovirus endogènes, provirus héréditaires insérés dans le génome au cours de l'évolution
Fragment Fc : « Fragment crystallizable region », région Fc des anticorps qui interagit avec les récepteurs à la surface des cellules
FeLV : « Feline Leukemia Virus », virus de la leucose féline, virus leucémogène félin
FeSFV : « Feline Syncytium-Forming Virus », virus syncitial félin
FeSV : « Feline Sarcoma Virus », virus du sarcome félin
FIV: « Feline Immunodeficiency Virus », virus de l'immunodéficience féline
FTLV : « Feline T-lymphotropic lentivirus », première appellation du FIV
Gag : « Group associated gene », gène codant pour les protéines de structure de la nucléocapside
GALT : «Gut-Associated Lymphoid Tissues», tissus lymphoïdes associés à l'intestin
HAART : « Highly Active Antiretroviral Therapy », traitements antirétroviraux hautement actifs
HIV: « Human Immunodeficiency Virus », virus de l'immunodéficience humaine
HIVAN : « HIV-associated nephropathy », néphropathie associée au HIV
HLA : « Human Leukocyte Antigen », antigènes des leucocytes humains, soit le CMH humain
HTLV-III : « Human T-lymphotropic Virus type III », ancienne appellation du HIV
IFA : « Immunofluorescent antibody assay », technique d'immunochromatographie
IFN : Interféron (α ou γ), cytokines à activité antivirale
Ig A : Immunoglobuline A, anticorps présent au niveau des muqueuses
IL : Interleukine, une cytokine
IN : Intégrase, protéine servant à inclure l'ADN viral dans l'ADN de la cellule-hôte
LPG : Lymphadénopathie Persistante Généralisée

LT : Lymphocyte T
LTC : Lymphocyte T cytotoxique
MA : La protéine de matrice, p17 pour le FIV
μL : microlitre
MMTV : « Mouse Mammary Tumor Virus », virus de la tumeur mammaire de la souris
MPMV : « Mason-Pfizer Monkey Virus », virus de Mason-Pfizer du singe
NC : Nucléocapside, p7 pour le FIV
Nef : Pour « negative factor », gène accessoire présent uniquement chez les lentivirus des primates
ORF : « Open Reading Frame », cadre de lecture ouvert, séquence du génome sans codon stop
PBMC: « Peripheral Blood Mononuclear Cells », cellules mononucléées du sang périphérique
PCR : « Polymerase Chain Reaction », réaction de polymérisation en chaîne
PIF : Péritonite Infectieuse Féline
Pol : Pour « polymerase », gène codant pour les protéines enzymatiques de réplication
PR : Protéase, enzyme capable de cliver certaines protéines, pour leur maturation post-transcriptionnelle
Région V : Région variable dans le génome du HIV ou du FIV
Rev : «Regulation of expression of viral proteins », gène accessoire
RRE : « Rev Responsive Element », lieu de fixation de la protéine Rev
RSV: « Rous Sarcoma Virus », virus du sarcome de Rous de la poule
RT : Reverse transcriptase, ou encore transcriptase inverse, enzyme caractéristique de la famille des rétrovirus
SA : « Splice Acceptor », site permettant l'épissage des ARN
SD : « Splice Donor », site permettant l'épissage des ARN
SDF-1 : « Stromal-Derived Factor », chimiokine se fixant au récepteur CXCR4
SIDA: Syndrome d'Immunodéficience Acquis
SIV: « Simian Immunodeficiency Virus », Virus de l'immunodéficience du singe
SIVagm : « African green monkey SIV », SIV du singe vert d'Afrique
SIVcpz : « Chimpanzee SIV », SIV du chimpanzé
SIVgor : « Gorilla SIV », SIV du gorille
SIVsm : « Sooty mangabey SIV », SIV du mangabey
SNC: Système Nerveux Central
SPF : « Specific-Pathogen-Free », qualifie des animaux de laboratoires dont on sait qu'ils sont exempts de certains agents pathogènes connus
SPM : Système des Phagocytes Mononucléés
STLV : « Simian T-lymphotropic virus », virus du singe à tropisme pour les lymphocytes T
SU : glycoprotéine de surface de l'enveloppe
TAR : « Tat Responsive Element », lieu de fixation de la protéine Tat
Tat : Pour « Transactivator of transcription », un des six gènes accessoires du HIV-1
TDR : Tests de Dépistage Rapide du HIV-1
TM : Glycoprotéine transmembranaire de l'enveloppe.
TNF-α : « Tumor Necrosis Factor alpha », cytokine à activité antivirale
TRIM5alpha : « Tripartite motif-5alpha isoform », facteur de restriction cellulaire de l'infection au HIV-1, présent chez les singes
Vif: Pour «Virus infectivity factor», gène accessoire du FIV, présent aussi chez le HIV-1
Vpr : « Viral protein r », un des six gènes accessoires du HIV-1
Vpu : « Viral protein u », un des six gènes accessoires du HIV-1
VISNA: « Visna-Maedi virus », virus du Visna-Maedi des ovins
WDSV : « Walleye Dermal Sarcoma Virus », virus du sarcome dermique de la perche

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taux de prévalence de l'infection par le FIV dans différents pays du monde...	16
Tableau 2 : Estimations de la prévalence de l'infection par le HIV-1 dans les différents pays du monde en 2007.	16
Tableau 3 : Famille des rétroviridae, classification 1	19
Tableau 4 : Famille des rétroviridae, classification 2	20
Tableau 5 : Rôles et propriétés des gènes accessoires des rétrovirus.....	29
Tableau 6 : : Les différents stades de l'infection par le FIV	59
Tableau 7 : Les agents opportunistes rencontrés en phase SIDA chez le chat infecté par le FIV	61
Tableau 8 : Agents opportunistes rencontrés en phase SIDA chez l'homme infecté par le HIV.....	64
Tableau 9 : Récapitulatif des rôles des LT CD8+ au cours des infections par le FIV, HIV. .	73
Tableau 10 : Principales approches vaccinales du FIV évaluées chez l'animal	105
Tableau 11 : Principaux candidats vaccins HIV-1 évalués chez l'homme	106
Tableau 12 : Vecteurs viraux et bactériens de vaccins HIV	111
Tableau 13 : Posologies et conseils pour l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase	149
Tableau 14 : Posologies et conseils d'utilisation des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase	150
Tableau 15 : Posologies et conseils d'utilisation des inhibiteurs de l'aspartyl protéase.....	151
Tableau 16 : Associations de traitements antirétroviraux validées, à utiliser comme premier traitement antiviral.....	152
Tableau 17 : Contre-indications, associations déconseillées et précautions d'emploi des traitements antirétroviraux	153

Liste des figures

Figure 1 : Estimation du nombre d'individus vivants avec le HIV, en 2007.....	16
Figure 2 : Estimation de l'incidence de l'infection par le HIV-1 dans le monde en 2007.....	17
Figure 3 : Estimation du nombre d'individus morts du HIV-1 dans le monde en 2007.....	17
Figure 4 : Arbre phylogénétique de certains lentivirus à partir du gène <i>pol</i>	21
Figure 5 : Illustration de l'homologie génétique entre quelques lentivirus de primates.....	22
Figure 6 : Structure schématique du virion FIV.....	25
Figure 7 : Structures schématiques des virions HIV-1 et HIV-2.....	25
Figure 8 : Représentation schématique de l'organisation génomique de l'ARN viral.....	27
Figure 9 : Organisation de l'ADN proviral du FIV et du HIV-1.....	27
Figure 10 : Illustration schématique du rôle des récepteurs lors de l'infection cellulaire par le FIV.....	32
Figure 11 : Le gène <i>env</i> du FIV et localisation des régions variables.....	34
Figure 12 : Répartition géographique des sous-types du FIV.....	35
Figure 13 : Répartition géographique des sous-types du HIV-1 et certains recombinants, dans le monde.....	36
Figure 14 : Le cycle de réplication des rétrovirus, simplifié.....	37
Figure 15 : Image de rétinite due à une infection par le cytomegalovirus dans le cadre d'un SIDA de stade avancé.....	45
Figure 16 : Organes cibles du FIV à la suite d'infections expérimentales.....	56
Figure 17 : Révision du système de classification du HIV du Centre Médical.....	65
Figure 18 : Evolution des paramètres biologiques au cours de l'infection par le FIV.....	66
Figure 19 : Immunité et virémie au cours de l'infection par le FIV.....	67
Figure 20 : Cartographie des régions variables du FIV et de certains épitopes immunodominants dans les glycoprotéines SU et TM, reconnus par la réponse humorale.....	68
Figure 21 : La structure des protéines d'enveloppe du HIV permet la résistance aux anticorps neutralisants.....	70
Figure 22 : Le cours de l'infection par le HIV, évolution des populations cellulaires et de la virémie.....	72
Figure 23 : Exemple de dispositif de test ELISA pour le diagnostic du FeLV et du FIV.....	89
Figure 24 : Plaque de microtitrage à 96 puits utilisée pour les tests ELISA en laboratoire.....	90
Figure 25 : Technique et résultat d'un test d'immunofluorescence sur un coronavirus félin.....	91
Figure 26 : Exemple de résultat de test West blot pour le diagnostic du FIV.....	92
Figure 27 : Pourcentage de chatons nés de mères infectées par le FIV présentant des anticorps maternels au cours du temps.....	94
Figure 28 : Obstacles pour la création d'un vaccin contre le SIDA.....	103
Figure 30 : Intérêt de l'induction d'une immunité au niveau des muqueuses, induite par la vaccination.....	115
Figure 31 : Représentation des cibles des thérapies antirétrovirales.....	119

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Conseils et recommandations pour la gestion des rétroviroses félines.....	148
ANNEXE 2 : Molécules, posologies et associations des antirétroviraux pour le traitement du SIDA humain.....	149

INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) est un rétrovirus engendrant une maladie d'importance majeure en médecine vétérinaire, tant par sa prévalence que par sa gravité. En effet, l'immunité naturelle de l'hôte ne permet pas d'éliminer le virus.

Tout comme le virus de l'immunodéficience humaine, le FIV est classé dans la sous-famille des lentivirus. Ces virus sont responsables de maladies non néoplasiques d'évolution lente, caractérisées par un dérèglement progressif de la fonction immunitaire. Ils sont décrits chez les ongulés, les félins, les simiens et les humains.

Du fait que le FIV induit un état d'immunodépression chez le chat, ce dernier constitue un modèle animal du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA). L'épidémie de SIDA représente l'une des plus grandes crises de la santé publique de la fin du 20^{ème} siècle, et du début du 21^{ème}, avec une estimation de 2,5 millions de personnes nouvellement infectées par an dans le monde. Tandis que la maladie s'est répandue pendant les trois dernières décennies, un traitement ou un vaccin capables respectivement d'arrêter définitivement ou de prévenir le déroulement de la maladie n'ont toujours pas été découverts. Ceci représente un enjeu sanitaire majeur, et suscite de nombreuses recherches dans des modèles animaux du SIDA, tels que le singe et le chat infectés par des lentivirus. En effet, c'est le passage répété de différents virus simiens chez l'homme, du fait de leur proximité phylogénétique, qui a conduit à l'émergence du virus humain actuel. Il sera fait référence à la maladie du singe ponctuellement lorsque celle-ci présente un intérêt particulier pour l'étude.

Ce travail consiste à étudier dans un **premier temps** l'épidémiologie et la symptomatologie comparée des SIDA humains et félins, ainsi que les caractéristiques des virus responsables de ces affections.

La **deuxième partie** sera consacrée aux expériences d'inoculation de lentivirus sur le singe et le chat, et leurs apports dans : la compréhension de la pathogénie, la mise en place de l'immunité chez les individus infectés et les causes de l'échec de la réponse immunitaire à protéger l'hôte et à éliminer le virus de l'organisme.

Dans une **dernière partie**, nous verrons les moyens actuels disponibles pour identifier les individus infectés, puis pour lutter contre ces infections virales. Les recherches vaccinales sont un enjeu majeur pour enrayer l'épidémie de SIDA, mais à l'heure actuelle aucun vaccin n'a été commercialisé chez l'homme, contrairement au chat pour lequel un vaccin est disponible depuis 2002 dans certains pays. Du fait de la proximité des virus humain et félin, des progrès sont attendus pour la vaccination. L'objet de cette partie sera de faire le point sur les connaissances et avancées récentes dans ce domaine. Les traitements médicaux seront le dernier volet de cette étude.

I. Etude épidémioclinique comparée des syndromes d'immunodéficience féline et humaine

A. Historique

Il existe des virus entraînant chez un certain nombre d'espèces un syndrome d'immunodéficience. C'est le cas chez l'homme avec les Virus de l'Immunodéficience Humaine (HIV) 1 et 2, mais aussi chez les singes avec de nombreux Virus de l'Immunodéficience Simienne (SIV).

Le FIV a à son tour été isolé pour la première fois en Californie, en 1986 par Pedersen et ses collègues, dans un groupe de chats qui montraient de nombreux signes d'infections opportunistes ainsi que des symptômes compatibles avec le SIDA (Pedersen *et al.*, 1987).

Il a initialement été nommé « feline T-lymphotropic lentivirus » (FTLV) car il a été isolé à partir de lymphocytes du sang périphérique de chats infectés et présentait un tropisme apparent pour les lymphocytes T (LT) *in vitro*.

Son appellation a été changée en « Feline Immunodeficiency Virus » à la suite d'essais cliniques qui ont confirmé une association entre l'infection par ce virus et l'état d'immunodéficience chez les chats infectés (Yamamoto *et al.*, 1988). Ceci a aussi permis de maintenir l'homogénéité avec certains virus d'autres espèces (HIV de l'homme et SIV du singe), et d'éviter des confusions avec un autre virus dont le nom aurait été très proche, le FeLV, Virus de la Leucose Féline.

Concernant le virus de la maladie humaine, c'est en 1981 que le CDC (Centers For Disease Control) découvre une nouvelle maladie chez l'homme, touchant la population homosexuelle de San Francisco et de Manhattan, ainsi que les toxicomanes s'administrant des drogues par voie intra-veineuse (Curran *et al.*, 1985). Les personnes atteintes déclaraient un état d'immunodéficience accompagné d'infections opportunistes, telles que le cytomegalovirus ou le sarcome de Kaposi, ce qui a justifié l'appellation de SIDA. Par la suite, des études ont démontré que le SIDA était une maladie infectieuse qui se transmettait par voie sanguine ou sexuelle (Curran *et al.*, 1985).

L'épidémie de SIDA humain qui a ainsi débuté aux Etats-Unis, était apparemment présente dès le milieu des années 1970 en Afrique Centrale, et s'est désormais répandue au niveau mondial, notamment en France (Curran *et al.*, 1985 – Quinn *et al.*, 1986). Le virus associé à l'immunodéficience humaine HIV-1, isolé en 1983, appartient aux lentivirus. Il a été appelé virus associé à la lymphadénopathie (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983), « human T-lymphotropic virus type III » (HTLV-III) (Popovic *et al.*, 1984), puis rétrovirus associé au SIDA (Levy *et al.*, 1984) avant d'être appelé HIV.

B. Importance et épidémiologie des maladies liées au FIV et au HIV

La découverte des virus HIV-1 et HIV-2 et leur implication sur le plan de la santé a motivé les auteurs à rechercher un modèle animal comparable à l'homme, afin d'étudier et de comprendre à la fois le virus et la pathogénie qu'il entraîne chez son hôte.

1. Intérêt de l'étude du FIV

L'infection par le FIV entraîne un syndrome d'immunodéficience chez les chats, et ce virus partage des propriétés physiques et biologiques avec le virus présent chez l'homme. D'autre part, les maladies générées respectivement chez ces deux espèces sont elles aussi comparables sur les plans cliniques et pathogéniques. De plus, il s'agit d'une infection qui existe naturellement sur une espèce présente en grand nombre, le chat domestique. Depuis sa découverte, aucune transmission directe du FIV à l'homme n'a été observée : le chat est donc un modèle animal intéressant pour l'étude du SIDA humain, et sans risque pathogène pour l'expérimentateur; contrairement au SIV qui exige un travail dans des laboratoires de haute sécurité, et nécessite de disposer de primates, qui sont en nombre limité. Enfin, les inoculations de maladies chez les animaux requièrent que ces derniers soient exempts d'autres pathogènes courants, c'est-à-dire qu'ils doivent être Specific-Pathogen-Free (SPF), afin que ces pathogènes ne perturbent pas le cours de l'infection par l'agent inoculé. Malheureusement de telles conditions n'existent pas chez les singes, tandis que chez le chat, présent en nombre conséquent, on peut sélectionner avec suffisamment de rigueur les individus qui seront inclus dans les études. Le chat est donc un modèle animal très intéressant qui permet de par son nombre de garantir la reproductibilité et donc la fiabilité des expérimentations.

Dès lors, les thèmes de recherche sur le SIDA sont la compréhension de la pathogénie, le développement et l'amélioration des thérapies antivirales, ainsi que le développement et les essais vaccinaux (Bendinelli *et al.*, 1995).

2. Répartition géographique et prévalence des syndromes d'immunodéficience féline et humaine

La recherche sérologique et l'isolement du virus FIV ont démontré qu'il est présent partout dans le monde de façon enzootique (voir tableau 1). Des études rétrospectives à partir de sérums congelés ont démontré l'existence de l'infection dès le milieu des années 60 aux Etats-Unis et dès 1974 en France. La présence du virus antérieure à ces dates est probable mais non démontrable du fait de l'absence de sérums disponibles.

La prévalence de l'infection par le FIV chez les chats varie très nettement en fonction de la localisation géographique et de la population étudiée (âge, sexe et mode de vie) (Crawford et Levy, 2007). Les taux de prévalence les plus faibles ont été enregistrés sur des chats asymptomatiques dans les pays d'Europe centrale et aux Etats-Unis, tandis que les taux les plus élevés (plus de 30 %) ont été observés au Japon et en Australie (Bandeccchi *et al.*, 1992 – Ishida *et al.*, 1989 – Yamamoto *et al.*, 1989).

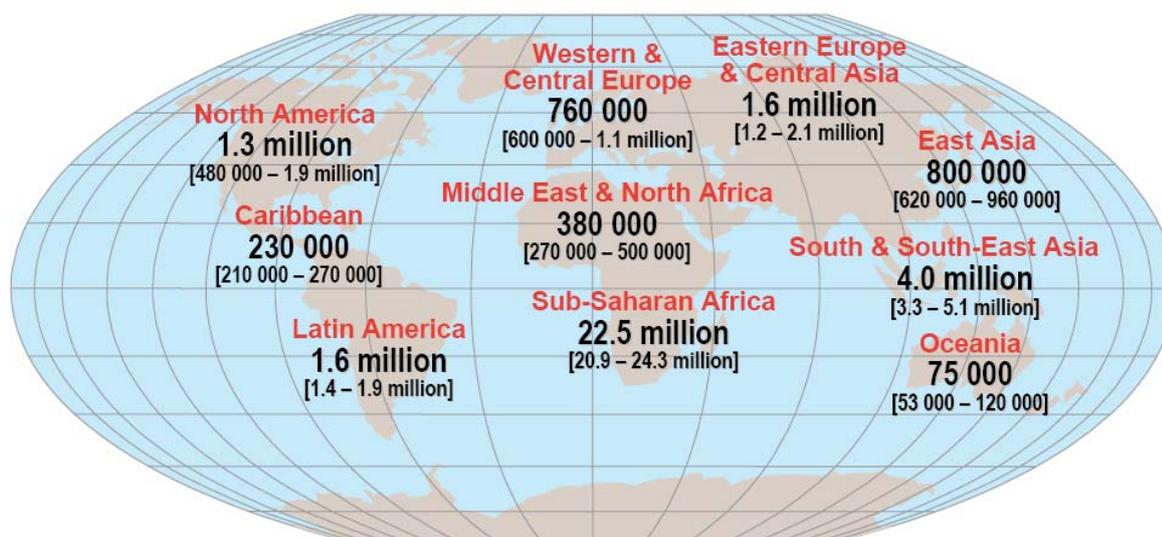
Néanmoins, la prévalence réelle est inconnue, car le dépistage est une démarche volontaire, les résultats ne sont pas enregistrés dans une base de données et la plupart de ces tests ne sont pas confirmés par une autre technique, ce qui est d'une grande importance, nous le reverrons dans la partie diagnostic (Crawford et Levy, 2007).

Parallèlement, le nombre de personnes infectées par le HIV a été estimé à 39,5 millions en 2006, dont 2,3 millions sont des enfants de moins de 15 ans (Scott *et al.*, 2008). Même si ces chiffres ont été légèrement revus à la baisse en 2007 du fait d'une meilleure méthodologie et technique d'estimation, il s'agit d'une infection d'une importance majeure, à la fois en prévalence et en gravité (voir figures 1, 2 et 3 et tableau 2).

Tableau 1 : Taux de prévalence de l'infection par le FIV dans différents pays du monde

Pays (référence)	Echantillon	Prévalence sur les chats asymptomatiques	Prévalence sur les chats malades
France (Gofflot, 1994)	6048 chats	10,3%	21,1%
Japon (Ishida <i>et al.</i> , 1989)	3323 chats	12,4%	43,9%
Italie (Bandecchi <i>et al.</i> , 1992)	277 chats		24%
Etats-Unis (Grindem <i>et al.</i> , 1989)	123 chats	3,6%	15%

Figure 1 : Estimation du nombre d'individus vivants avec le HIV, en 2007.
D'après UNAIDS, WHO, 2007



Total: 33.2 (30.6 – 36.1) million

Tableau 2 : Estimations de la prévalence de l'infection par le HIV-1 dans les différents pays du monde en 2007.

D'après UNAIDS, WHO, 2007

Pays touchés	Adultes et enfants vivants avec le HIV-1
Afrique Sub-Saharienne	22,5 millions
Afrique du Nord et Moyen-Orient	380 000
Asie de l'Est	800 000
Amérique Latine	1,6 million
Europe de l'Est et Asie Centrale	1,6 million
Europe Centrale et de l'Ouest	760 000
Amérique du Nord	1,3 million
Océanie	75 000
TOTAL	33,2 millions

Figure 2 : Estimation de l'incidence de l'infection par le HIV-1 dans le monde en 2007.
D'après UNAIDS, WHO, 2007

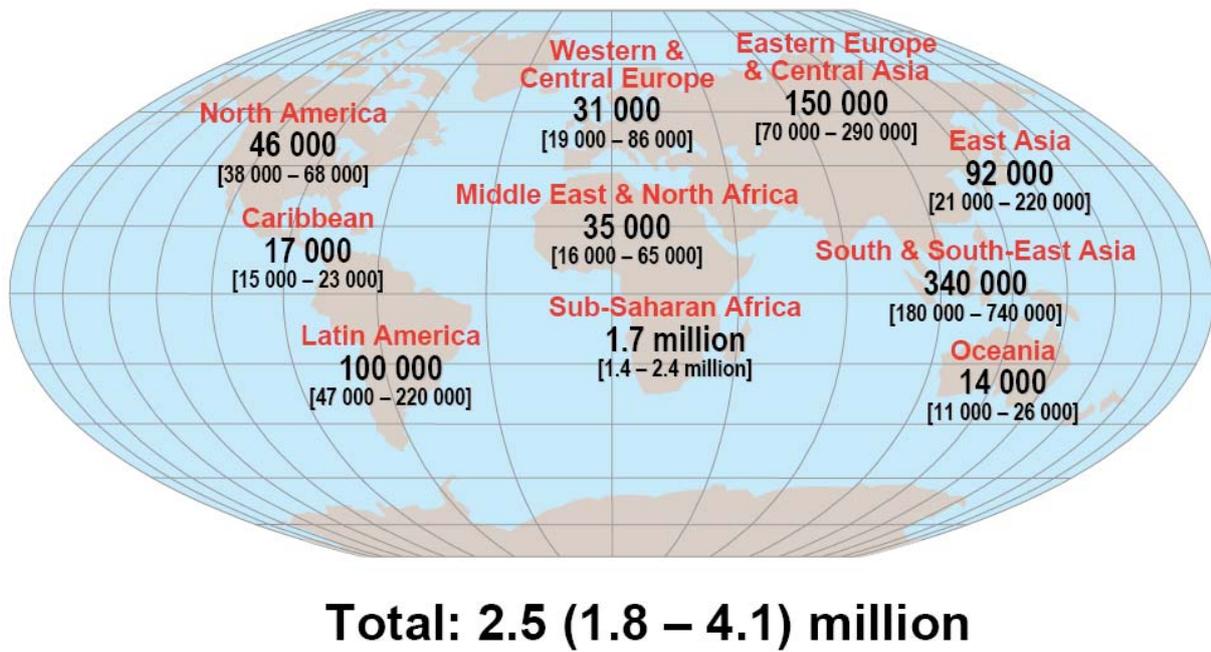
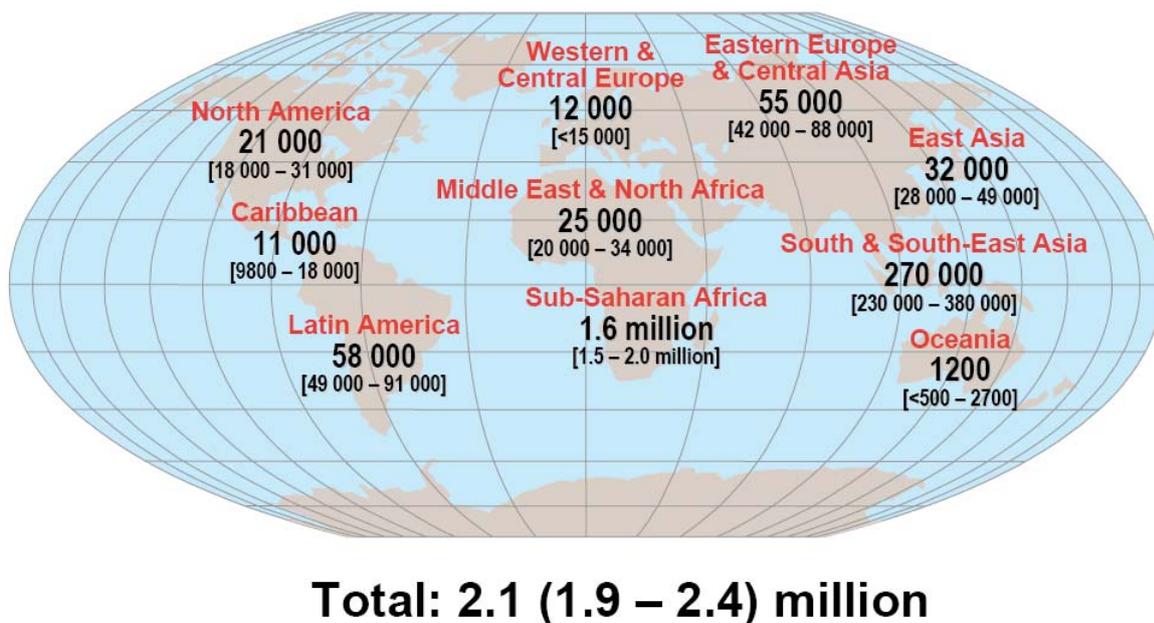


Figure 3 : Estimation du nombre d'individus morts du HIV-1 dans le monde en 2007
D'après UNAIDS, WHO, 2007



C. Biologie comparée du FIV et du HIV

Bien que les chiffres concernant ces deux maladies soient très éloignés, les virus impliqués présentent énormément de caractéristiques communes, notamment l'appartenance à une même famille, donc une structure et un mode de fonctionnement similaires.

1. Les virus HIV et FIV

a) Classification et nomenclature

1) La famille des Retroviridae

Les rétrovirus sont des virus à ARN simple brin et de polarité positive, enveloppés. Ils contiennent une enzyme spécifique intervenant dans la réplication, la reverse transcriptase (RT), qui permet d'effectuer des copies de l'ARN viral sous forme d'ADN. Cette propriété les rend capables de s'intégrer au génome de la cellule hôte, d'y persister, voire de la transformer (Yamamoto, 2004).

Il y a un taux élevé d'erreurs lors de la rétrotranscription, et la recombinaison du génome de deux rétrovirus lors d'une infection double d'une même cellule peut engendrer de nouveaux rétrovirus différents sur le plan antigénique, ce qui rend la classification en sous-types difficile (Quinn *et al.*, 2002a).

Une première classification est basée sur l'observation des virions en microscopie électronique. La famille des rétroviridae est alors composée de trois sous-familles : les oncornavirinae, les lentivirinae et les spumavirinae (voir tableau 3).

Les **oncornavirinae** peuvent déclencher des processus de cancérisation et de prolifération cellulaire. Ils sont classés en quatre genres A, B, C et D selon leur type morphologique :

- le groupe A a un aspect de particules virales immatures intracytoplasmiques ;
- le groupe B a pour exemple caractéristique le virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV) ;
- le groupe C, le plus diversifié, est responsable de la formation de leucosarcomes chez les mammifères et les oiseaux : le FeLV et le Virus du Sarcome de Rous de la poule (RSV) en sont des exemples ;
- le groupe D a pour exemple le virus de Mason-Pfizer du singe (MPMV).

Les **spumavirinae** suscitent *in vitro* la formation de syncytia, mais les infections chroniques qu'ils entraînent dans différentes espèces sont asymptomatiques.

Tableau 3 : **Famille des rétroviridae**, classification 1
D'après Moraillon A. et Moraillon R., 1988

Sous-famille	Virus (Hôte)	Pouvoir pathogène	Propriétés biologiques
Oncornavirinae (ou oncovirinae)	FeLV (félins) FeSV (félins) HTLV1 (homme) HTLV2 (homme) STLV1 (singe) BLV (bovins)	Leucémies et cancers : anémie, lymphome, immunodéficience. Tumeurs Prolifération des lymphocytes. Leucose enzootique.	Virus transformants (passage de cellules saines à des cellules malignes).
Lentivirinae	VISNA (ovins) CAEV (caprins) EIAV (équins) HIV-1, HIV-2 (homme) SIV (singe) FIV (félins) BIV (bovins)	Maladie à évolution lente. Troubles nerveux ou pulmonaires. Encéphalomyélite. Arthrite, encéphalomyélite. Fièvre, anémie. Syndrome d'immunodéficience, lymphadénopathie.	Virus cytopathogènes (destruction des cellules infectées).
Spumavirinae	FeSFV (félins) Autres virus syncytiaux (homme, singe, bovins)	Pas de rôle pathogène connu	Formation de syncytia.

BIV : « *Bovine Immunodeficiency-like Virus* », virus de l'immunodéficience bovine

BLV : « *Bovine Leukemia Virus* », virus de la leucose bovine

CAEV : « *Caprine Arthritis Encephalitis Virus* », virus de l'arthrite-encéphalite caprine

EIAV : « *Equine Infectious Anemia Virus* », virus de l'anémie infectieuse équine

FeSFV : « *Feline Syncytium-forming Virus* », virus syncytial félin

FeSV : « *Feline Sarcoma Virus* », virus du sarcome félin

STLV : « *Simian T-lymphotropic Virus* », virus du singe à tropisme pour les LT

VISNA : « *Visna-Maedi virus* », virus du Visna-Maedi des ovins

Une autre classification plus récente, qui recoupe partiellement la précédente, a été établie (voir tableau 4). On a alors deux sous-familles : les *Orthoretrovirinae*, découpés en six genres, les genres : *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus* et *Lentivirus* ; et les *Spumaretrovirinae*, comprenant le genre *Spumavirus*.

Tableau 4 : **Famille des rétroviridae**, classification 2
 D'après Quinn *et al.*, 2002a - Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004

Sous-Famille	Genre	Virus
<i>Orthoretrovirinae</i>	<i>Alpharetrovirus</i>	Virus de la leucose aviaire Virus du sarcome aviaire Virus de la myéloblastose aviaire RSV
	<i>Betaretrovirus</i>	MMTV Virus de l'adénocarcinome pulmonaire ovin
	<i>Gammaretrovirus</i>	FeLV FeSV Virus réticuloendothélial aviaire
	<i>Deltaretrovirus</i>	BLV HTLV 1 et 2
	<i>Epsilonretrovirus</i>	Virus des tumeurs du poisson
	<i>Lentivirus</i>	HIV 1 et 2 SIV VISNA CAEV EIAV FIV BIV
<i>Spumaretrovirinae</i>	<i>Spumavirus</i>	Virus provoquant la vacuolisation des cellules en culture, sans symptômes cliniques

2) Le genre Lentivirus

Les lentivirus sont responsables de maladies non néoplasiques, à évolution lente, avec un dérèglement progressif du système immunitaire. Ils ont été isolés chez les ongulés (bovins : BIV, ovins : VISNA, caprins : CAEV, équins : EIAV), les simiens (SIV), les félins (FIV) et les humains (HIV-1 et 2).

L'activité enzymatique de la RT s'exerce préférentiellement en présence de l'ion magnésium Mg^{2+} , ce qui caractérise les lentivirus par rapport aux oncornavirus comme le FeLV, dont l'activité reverse transcriptase est dépendante de l'ion manganèse Mn^{2+} (Yamamoto, 2004).

Les lentivirus ont un tropisme pour les macrophages et les lymphocytes, ils ont en commun leur organisation génomique et leur cycle de réplication virale.

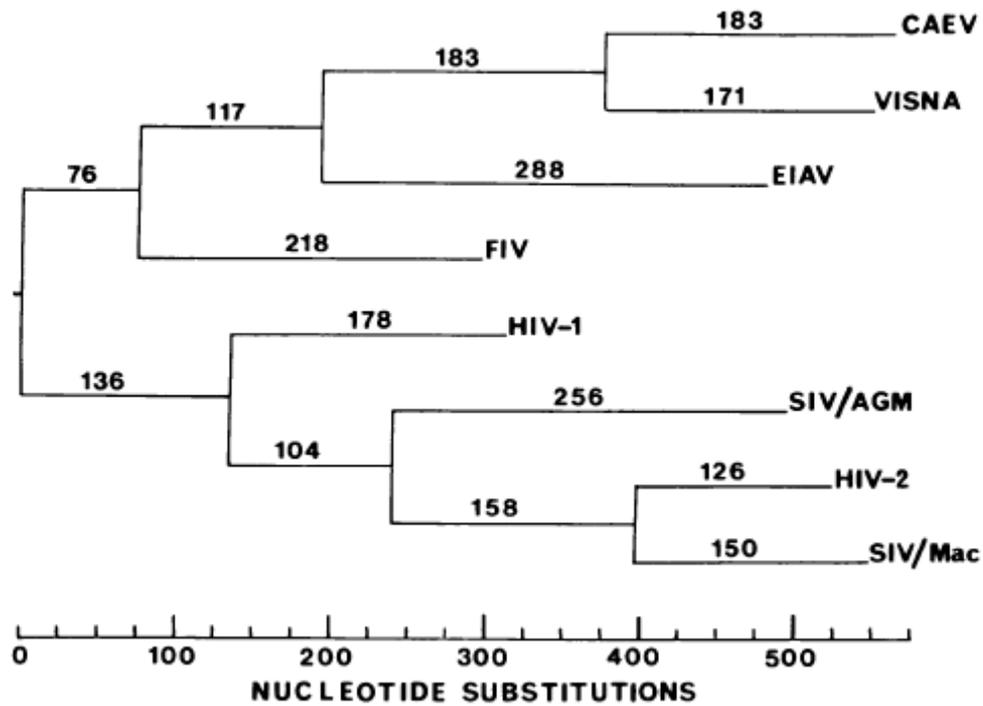
Une classification des lentivirus peut être effectuée à partir du gène de la polymérase *pol*, qui présente la plus faible variabilité génétique.

On obtient ainsi un arbre phylogénétique, qui peut se découper de la manière suivante (voir figure 4) :

- un premier groupe qui contient les virus des ongulés et des félins : CAEV, VISNA, EIAV et le FIV. La figure illustre bien le fait que le FIV est plus proche des lentivirus des ongulés que de ceux des primates.

- un deuxième groupe comprend les SIV d'une part et les HIV d'autre part. La [figure 5](#) retrace les pourcentages d'homologie des nucléotides de la polymérase entre ces virus simiens et humains. Ceci a permis d'envisager un lien de parenté proche entre les virus HIV-1 et SIVcpz (SIV du chimpanzé) et entre les virus HIV-2 et SIVsm (« sooty mangabey SIV » ou SIV du mangabey), que nous reverrons plus loin.

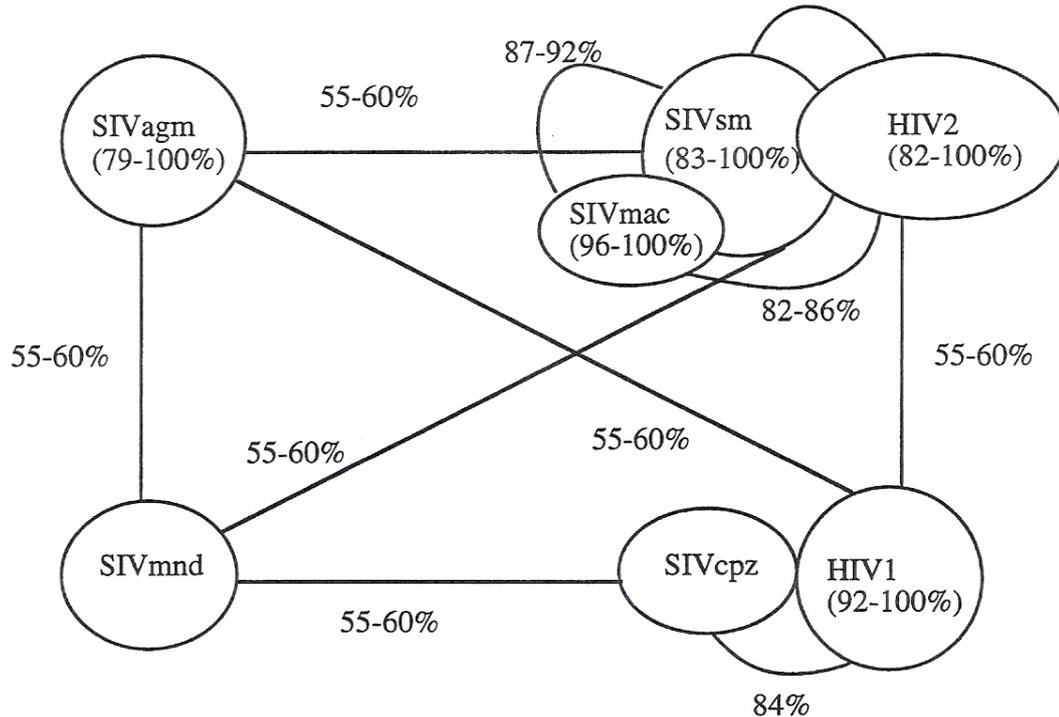
Figure 4 : **Arbre phylogénétique de certains lentivirus à partir du gène pol,**
D'après Talbott *et al.*, 1989



AGM : african green monkey ; MAC : macaque

La longueur des barres ainsi que les chiffres représentent la distance génétique entre ces lentivirus.

Figure 5 : Illustration de l'homologie génétique entre quelques lentivirus de primates, D'après Desrosiers, 1990



Bien que les SIV soient appelés virus d'immunodéficience, par analogie avec le HIV, ils n'induisent pas, à quelques exceptions près, notamment chez le mangabey (Ling *et al.*, 2004) de maladie de type SIDA chez leurs hôtes naturels. Des études ont montré que c'était aussi le cas chez le singe vert africain (Liégeois *et al.*, 2009).

Toutefois, ces études ont montré que cette immunodéficience ne se met en place que si les animaux sont infectés depuis très longtemps. Ceci suggère que virus et hôte ont été associés et ont évolué conjointement sur une longue période. Chaque espèce de primate est en général infectée par un virus spécifique d'espèce. Cette spécificité d'espèce a été utilisée pour la nomenclature du SIV, en ajoutant les lettres codant le nom de l'espèce d'origine (*e.g.*, SIV cpz du chimpanzé). Quand différentes sous-espèces d'une même espèce sont infectées, le nom de la sous-espèce est ajouté à la désignation du virus (*e.g.*, SIVcpzPtt et SIVcpzPts pour différencier les deux sous-espèces de chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes* et *Pan troglodytes schweinfurthii*).

3) Lignées de lentivirus et évolution

De la même manière que pour le SIV, des souches de FIV ont été découvertes, adaptées à différentes espèces de *Felidae*.

➤ Cas du FIV

Des études sérologiques ont mis en évidence que certains individus de la plupart des espèces de *Felidae* ont des anticorps qui présentent une réaction croisée avec le FIV. Ainsi, des virus similaires au FIV ont été découverts sur des espèces sauvages telles que le lion, la panthère et le lynx (Lutz *et al.*, 1992 – Olmsted *et al.*, 1992) ; cependant il est peu probable qu'ils contribuent significativement à la circulation du FIV chez les chats domestiques. En effet, des analyses phylogénétiques de variation génétique dans le gène *pol* de la RT démontrent que les lignées de FIV sont spécifiques d'espèce et suggèrent qu'il y a eu une co-évolution virus-hôte depuis très longtemps (Pecon-Slatery *et al.*, 2008).

Cette étude suggère, d'après les divergences et ressemblances génétiques entre les souches actuelles de FIV, qu'il y a eu un ancêtre commun au FIV localisé en Afrique, avec initialement une transmission inter-espèce et dissémination en Eurasie et en Amérique, puis est apparue ultérieurement une spécificité d'espèce.

Depuis, de nouvelles études ont confirmé que le FIV est endémique dans certaines populations de *Felidae*, et une espèce de *Hyaenidae*. Celles-ci incluent :

- les grands carnivores d'Afrique (lion, léopard, guépard et hyène) chez lesquels le FIV est largement présent ;
- une majorité des félins d'Amérique du Sud (puma, jaguar, ocelot) qui maintiennent, à un faible taux de prévalence, le virus ;
- ainsi que deux espèces d'Asie, le Chat de Pallas ou Manul (*Felis manul*), et le chat Léopard du Bengale (*Prionailurus bengalensis*), ce dernier pouvant être infecté par les souches de FIV des chats domestiques.

Toutefois, ce n'est que chez le chat domestique que le virus entraîne un syndrome d'immunodéficience. On ne sait pas actuellement si les souches de FIV des félins sauvages sont moins virulentes, ou moins pathogènes, ou si elles se répandent chez des espèces possédant des adaptations génétiques leur conférant une défense immunitaire plus efficace (Troyer *et al.*, 2005).

➤ Cas du HIV et SIV

Des études par sérologie, isolement viral ou Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) ont rapporté que le SIV est présent chez plus de 40 primates Africains non humains (Liégeois *et al.*, 2009). Il est désormais établi que le SIVcpz d'une part, et le SIV du gorille (SIVgor) en Afrique Centrale et Occidentale et le SIVsm en Afrique de l'Ouest d'autre part, ont donné naissance respectivement aux virus HIV-1 et HIV-2 (Hirsch *et al.*, 1999 - Liégeois *et al.*, 2009 - Keele *et al.*, 2006). Ceci a été démontré en grande partie par la présence de gènes accessoires, communs uniquement à ces virus, mais aussi par la proximité phylogénétique, la concordance géographique, et des hypothèses de mode de transmission possible (Hahn *et al.*, 2000):

- En effet, le HIV-2 et SIVsm partagent une structure génomique identique, et présentent tous deux la protéine accessoire Vpx, qui n'est retrouvée dans aucun autre lentivirus de primate.
- Le HIV-1 et le SIVcpz ont une organisation génomique similaire, et partagent le gène *vpu*, qui n'est présent chez aucun autre lentivirus.

Ces virus ont franchi les barrières d'espèce à de nombreuses reprises et ont généré différents groupes de HIV-1 (M, N, O et P) et de HIV-2 (de A à F) (Hahn *et al.*, 2000).

Il a été démontré que le mode de transmission qui a permis le passage initial de rétrovirus entre les primates et l'homme est le contact cutané ou muqueux direct avec du sang infecté, lors de la chasse ou lors de la préparation d'aliments à partir de carcasses de singes (Hahn *et al.*, 2000). Ceci a eu pour conséquences des contacts répétés et une adaptation de souches virales à l'homme. Certains facteurs ont ensuite joué un rôle majeur dans l'épidémie : l'urbanisation, la prostitution et l'utilisation d'aiguilles non stériles lors d'injections parentérales et de vaccinations (Hahn *et al.*, 2000).

b) Structure et propriétés physico-chimiques de ces virus

Si la présence de la reverse transcriptase a suffi à classer HIV et FIV dans les rétrovirus, ce n'est pas là la seule propriété qu'ils partagent. En effet, leur structure est en tout point comparable.

1) Structure virale

Le FIV est morphologiquement similaire au HIV. Les virions matures extracellulaires du FIV, de 100-125 nm de diamètre, apparaissent ellipsoïdes, et sont bordés d'une enveloppe externe, qui est dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte.

La capsid e a l'apparence d'un cône, ce qui est typique des lentivirus des non-ongulés. Le génome du FIV est constitué de deux molécules d'ARN simple brin, d'approximativement 9,5kb. La protéine de nucléocapside (NC, p7) est associée au génome viral, et semble jouer un rôle dans l'assemblage du virion. Le génome viral, la protéine de nucléocapside et les enzymes virales sont enfermées dans la capsid e (Yamamoto, 2004) (voir figures 6 et 7).

Les spicules à la surface du virus sont au nombre de 80 environ. Chacune est constituée de plusieurs glycoprotéines de surface (SU), sous forme de trimères ou de tétramères, liées de façon non-covalentes à des oligomères de la protéine transmembranaire (TM) (Yamamoto, 2004).

Ces protéines glycosylées, **gp36** et **gp95** constituent les protéines d'enveloppe, dérivées du gène *env*. Elles sont situées à l'intérieur de la face interne de l'enveloppe virale. Ces glycoprotéines sont très importantes chez les rétrovirus car (i) elles sont impliquées dans les interactions avec les récepteurs cellulaires, donc elles déterminent le tropisme du virus ; (ii) elles autorisent la fusion des membranes, impliquée dans la pénétration du virus et la formation de syncytium, et (iii) elles sont les cibles primaires des anticorps et des autres effecteurs de la fonction immunitaire (Bendinelli *et al.*, 1995).

La morphologie du virion du FIV est assez proche de celle du FeLV mais elle s'en distingue par la forme en tronc de cône de la capsid e et le contour mal défini des projections périphériques de l'enveloppe (Morailon, 1994).

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires. Ainsi, lorsque le virus pénètre dans la cellule, le contenu de la capsid e est libéré dans le cytoplasme et la RT permet la formation d'ADN (ou provirus) à partir d'ARN viral, qui pourra s'intégrer au génome de la cellule-hôte. Ce provirus contient à chacune de ses extrémités une séquence LTR (Long Terminal Repeat). Le virus a la possibilité de rester latent dans la cellule sous forme de provirus, ou de se répliquer et d'induire la formation de nouvelles particules virales.

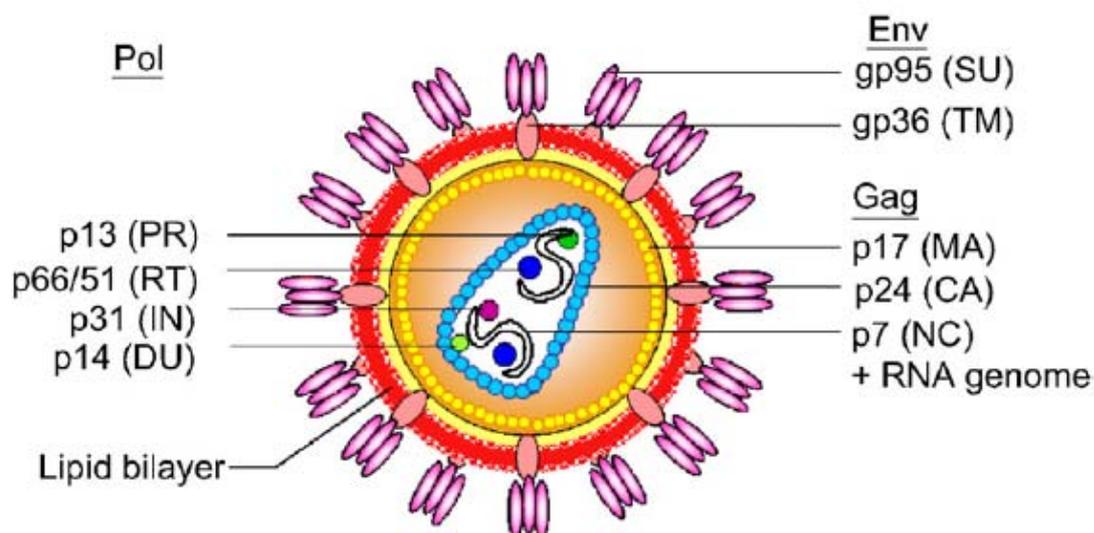
Le génome viral contient 3 gènes majeurs (Yamamoto, 2004) :

- Le gène ***gag*** (pour « group associated gene ») code pour les protéines de structure de la nucléocapsid e : la protéine de matrice (MA), la protéine de capsid e (CA) et la protéine de nucléocapsid e (NC).

- Le gène ***pol*** (pour polymérase) code pour les protéines enzymatiques de réplication : la reverse transcriptase, l'intégrase (IN), et la polymérase, ainsi que pour une protéase (PR).

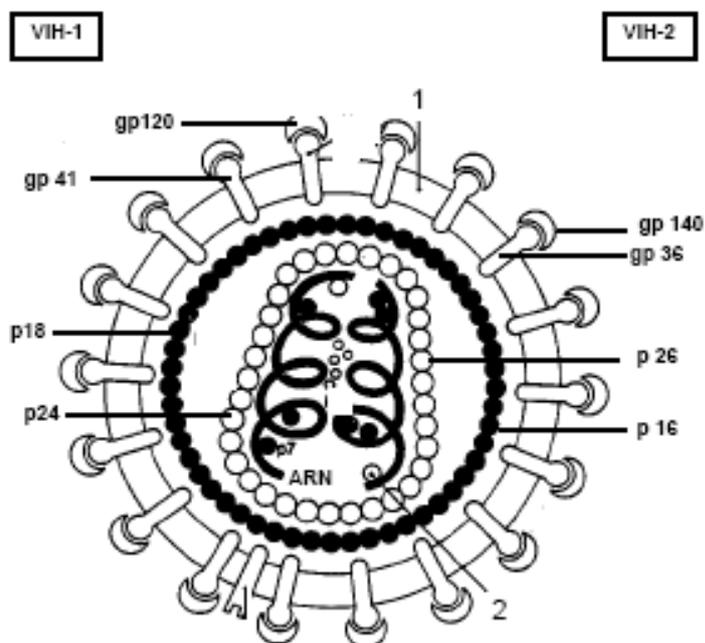
- Le gène ***env*** (pour enveloppe) code pour les glycoprotéines d'enveloppe : SU, glycoprotéine de surface de l'enveloppe, et TM, glycoprotéine transmembranaire de l'enveloppe.

Figure 6 : **Structure schématique du virion FIV**,
D'après Lecollinet et Richardson, 2008



Les protéines structurales sont désignées par un nombre, qui représente le poids moléculaire en kilodaltons, précédé de la lettre p (pour protéine) ou gp (pour glycoprotéine).

Figure 7 : **Structures schématiques des virions HIV-1 et HIV-2**.
D'après Brun-Vézinet *et al.*, 2000



Les poids moléculaires des protéines structurales sont indiquées à gauche pour le HIV-1 et à droite pour le HIV-2.

1 : Double couche lipidique
2 : RT

2) Propriétés physico-chimiques

Pedersen a montré que, comme tous les rétrovirus, le FIV est facilement inactivé par les désinfectants chimiques tels que les dérivés du phénol et des ammonium quaternaires, l'éthanol, et une température supérieure à 60°C pendant quelques minutes, et il est très peu stable en dehors de l'organisme hôte (Pedersen, 1993). Du fait de son génome diploïde, il est en revanche relativement résistant aux ultraviolets (Quinn *et al.*, 2002a).

3) Organisation génomique

L'organisation génomique du FIV est similaire à celle des autres lentivirus. Elle comprend des régions appelées cadres de lectures ouverts (ORF : Open Reading Frame), qui correspondent à des séquences de plusieurs nucléotides sans codon stop.

En partant de l'extrémité 5' du génome on rencontre : (voir figure 8) (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004)

- La région non codante 5'.
- Les trois gènes majeurs *gag*, *pol* et *env*.
- La région non codante 3'.

Les régions non codantes correspondent à des signaux de régulation de la transcription et de la traduction, à des séquences d'amorçage de la réplication, et à des signaux pour l'intégration et pour l'encapsidation.

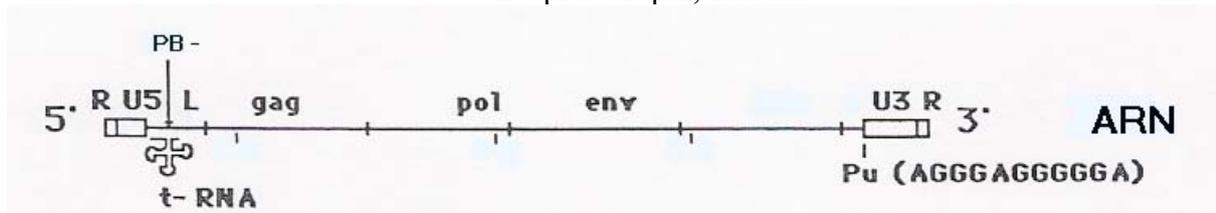
- La région non codante 5' contient :

- R : séquence courte, d'une centaine de nucléotides, qui est répétée aux extrémités 5' et 3' du génome. Lors de la rétrotranscription de l'ARN en ADN, elle assure le transfert correct de la chaîne d'acide nucléique qui s'allonge.
- U5 : séquence unique en 5', longue d'une centaine de nucléotides. Elle intervient dans la terminaison de la synthèse d'ARN viral.
- Séquence Leader L, qui contient deux parties :
 - SD : site donneur d'épissage, qui va permettre la formation de plusieurs ARNm à partir d'un transcrit primaire.
 - ψ : « psi », signal d'encapsidation, qui permet l'assemblage de l'ARN viral au sein des virions.
- PBS : « primer binding site ». Cette séquence de 18 nucléotides représente le site d'attachement de l'amorce pour la synthèse du brin d'ADN complémentaire (ADNc) par la RT. Le PBS est en l'occurrence associé à l'ARNt-Lysine.

- La région non codante 3' contient :

- PP (polypurine) : site d'attache de l'amorce permettant la synthèse du brin positif d'ADN par la RT.
- U3 : séquence unique à l'extrémité 3', d'environ 500 nucléotides. Elle contient le promoteur et l'enhancer pour la transcription du génome, ainsi que le signal qui permet la polyadénylation en 3'(-AAA).
- R, identique à la séquence R en 5'.
- LTR : « Long Terminal Repeat » = U3-R-U5 : séquence présente aux deux extrémités de l'ADN viral. Il contient l'élément « TATA box » qui permet l'initiation de la transcription. Ceci joue un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes du FIV (Sparger *et al.*, 1992). Les LTR du FIV contiennent aussi des séquences de régulation, dont le rôle sera vu plus loin.

Figure 8 : Représentation schématique de l'organisation génomique de l'ARN viral,
D'après Crépin, 1987



Entre ces deux régions non codantes, se trouvent :

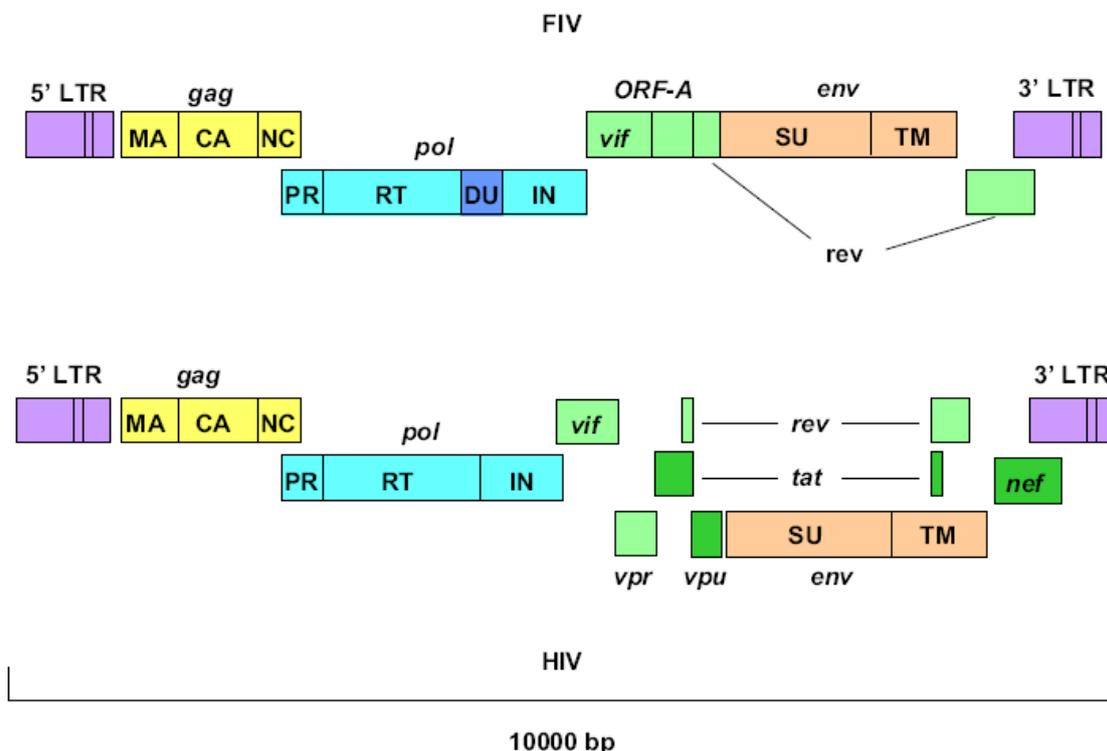
- Les trois gènes majeurs *gag*, *pol* et *env* (voir figure 9) :

- Le gène *gag* est traduit sous forme d'un précurseur polyprotéique qui est ensuite clivé en ses trois protéines MA, CA et NC, par la protéase PR.

- Le gène *pol* est traduit en quatre protéines : RT, IN, Pol et la protéase PR nécessaire à la maturation des produits du gène *gag*.

- Le gène *env* code pour les glycoprotéines d'enveloppe responsables de la fixation du virus au récepteur cellulaire et de la fusion des membranes.

Figure 9 : Organisation de l'ADN proviral du FIV et du HIV-1,
D'après Lecollinet et Richardson, 2008



Le génome des lentivirus contient trois cadres de lectures ouverts (gag, pol, env) codant respectivement pour les protéines de capsidie majeures (MA; CA ; NC), les enzymes virales (PR; RT; IN; DU) et des protéines d'enveloppe (SU; TM). Le provirus est lié à deux LTR. Celui en position 5' contient des éléments indispensables à l'initiation de la transcription et de la réplication.

Par ailleurs, il existe des gènes supplémentaires de régulation appelés gènes accessoires. Les trois seuls gènes de régulation du FIV qui ont été caractérisés sont *rev*, *vif* et *ORF-A*.

- **Le gène *vif*** (pour « virus infectivity factor ») du FIV est similaire en taille et localisation au gène *vif* des lentivirus des primates. Ce gène est essentiel au pouvoir infectieux des particules virales (Tomonaga *et al.*, 1992). En effet, une étude a montré que le nombre de copies d'ADN proviral dans les PMBC des chats infectés avec du virus délété pour *vif* est nettement inférieure à celle des chats infectés par le virus sauvage, la réponse en anticorps est très faible voire absente, et il n'y a aucune modification histologique des nœuds lymphatiques (Inoshima *et al.*, 1996). De plus, les signes cliniques et les ratios CD4/CD8 sont similaires à ceux des animaux sains. Les virus délétés-*vif* ne se répliquent pas efficacement dans les organes lymphoïdes, ni dans le foie et la moelle osseuse.

Il a été découvert ensuite que dans certaines cellules, dites « permissives », *vif* n'est pas nécessaire pour la réplication du virus HIV. Les cellules infectées avec du virus *vif*⁻ ont une réplication virale de cinétique identique à celles infectées par du virus sauvage.

Dans les cellules dites « non permissives », le virus sauvage se réplique tandis que le virus *vif*⁻ ne peut pas (Navarro et Landau, 2004).

Cette situation laisse à penser que soit il y a un inhibiteur dans les cellules non permissives, qui est supprimé par Vif, soit il y a un activateur qui manque dans les cellules non permissives, dont la fonction est favorisée par Vif.

La mise en évidence d'une déaminase, cofacteur de *vif*, a permis d'élucider en grande partie son rôle (Navarro et Landau, 2004). Nous verrons cette enzyme plus tard, car elle a été découverte grâce au modèle simien, dont nous verrons l'importance dans la deuxième partie.

- **Le gène *rev*** (« regulation of expression of viral proteins ») :

Les provirus du HIV et du SIV qui n'ont pas de *rev* fonctionnel ne peuvent pas produire les protéines issues des gènes *gag*, *pol* et *env*, et ont une réplication défectueuse. Le gène *rev* participe donc à la régulation de l'expression virale, et notamment pour déterminer si une infection est latente ou productive : de fortes concentrations intracellulaires de Rev entraînent une forte production de virions tandis qu'une faible concentration maintient le virus en état de latence. Des expériences avec des mutants *rev*⁻ du FIV ont montré qu'en l'absence de ce facteur de régulation, la production virale est ralentie voire abolie (Phillips *et al.*, 1992). Au fur et à mesure que la protéine Rev s'accumule dans le cytoplasme, elle interagit avec le RRE (Rev Responsive Element) sur les transcrits viraux (ARN messenger, ou ARNm) non épissés ou épissés une seule fois, et facilitent leur exportation vers le noyau. Lorsque cette protéine Rev n'est pas présente, ces ARNm sont retenus dans le noyau (Brenner et Malech, 2003).

- **Le gène *ORF-A*** du FIV est situé entre les gènes *vif* et *rev*. Il aurait une homologie fonctionnelle avec *vpr* (« viral protein r ») trouvé sur le HIV-1, car comme lui il intervient dans le relargage de virus à partir de la cellule hôte (Gemeniano *et al.*, 2003) ; mais il partage aussi des caractéristiques avec le gène *tat* (pour « transactivator of transcription »), ce que nous allons voir ensuite.

Des virus mutés présentant un *ORF-A* défectueux et injectés à des chats ne sont retrouvés qu'à des taux très faibles chez l'animal, ce dernier ayant des symptômes cliniques moindres, et une réponse en anticorps réduite. Ceci démontre une réplication plus lente et plus faible du fait de l'absence d'*ORF-A* (Inoshima *et al.*, 1996).

Il semble alors que *ORF-A* soit nécessaire pour une réplication et un pouvoir pathogène optimaux du virus chez le chat.

La localisation génomique, la taille et les éléments structuraux d'*ORF-A* ont de nombreuses similitudes avec le gène *tat* du HIV-1, ainsi qu'avec le domaine L du virus Maedi-Visna, ces deux éléments ayant des fonctions de transactivation. En effet, *ORF-A* permet une nette augmentation de la traduction de protéines dont l'expression est dirigée par les LTR (Waters *et al.*, 1996 - De Parseval et Elder, 1999). Toutefois, *ORF-A* n'a pas besoin d'élément TAR (pour Tat Responsive Element), comme c'est le cas pour le gène *tat*, pour assurer cette

fonction, qui utilise des mécanismes distincts de ceux des autres lentivirus (Chatterji *et al.*, 2002 – Gemeniano *et al.*, 2003).

Ainsi, les recherches actuelles ont tendance à montrer qu'*ORF-A* aurait de nombreux rôles, ce qui se conçoit du fait de la complexité du cycle viral rapportée à la petite taille du génome.

- **Autres gènes accessoires, présents chez le HIV-1 :**

Des travaux ont montré que la protéine issue du gène *vpr* du HIV-1 a pour second rôle d'intervenir dans le passage du complexe provirus-IN vers le noyau de la cellule hôte à travers les nucléopores (Brenner et Malech, 2003).

Le HIV-1 contient aussi les gènes *tat* et *vpu* (pour « viral protein u »), ainsi que le gène *nef* (pour « negative factor ») ; ce dernier étant spécifique des lentivirus de primates (présent sur HIV et SIV), absent du génome du FIV, et responsable en partie du pouvoir pathogène du virus. En effet, les singes inoculés avec SIVmac239 délété pour le gène *nef* survivent à l'infection (Inoshima *et al.*, 1998).

La protéine Tat agit comme un puissant activateur de la transcription du génome du HIV, en se fixant à une structure appelée TAR, située sur le LTR (Brenner et Malech, 2003). Cet élément joue donc un rôle majeur dans l'expression des gènes viraux, en augmentant la synthèse d'ARNm.

La protéine Vpu présente de nombreuses fonctions : elle augmente la production de particules virales, elle diminue l'expression de CD4 à la surface des cellules et peut augmenter la charge virale *in vivo*. Ainsi, même si on ne peut pas encore dire qu'elle est un facteur de pathogénicité virale, il est intéressant de constater que les rétrovirus HIV-2 et SIV, qui engendrent des maladies moins graves chez leurs hôtes, n'expriment pas cette protéine (Bour et Strebel, 2003).

Les rôles principaux de ces différents gènes accessoires sont rappelés dans le tableau 5.

4) Activité enzymatique virale

La **reverse transcriptase** du FIV est un polypeptide simple, qui, bien que différent de celui du HIV dans sa séquence primaire (au moins 60 % de divergence), en est très proche en ce qui concerne la sensibilité aux compétiteurs, qui sera abordée en troisième partie. De plus, elle est hautement sujette aux erreurs, tout comme celle du HIV, ce qui est considéré comme une cause majeure de la haute variabilité du génome de ces virus. Cette enzyme est un dimère constitué de deux sous-unités différentes, la p66 et la p51, ce qui lui confère diverses activités virales : la synthèse d'un ADNc à partir de l'ARN viral, la lyse de cet ARN par l'activité ribonucléase H, et la synthèse du deuxième brin d'ADN à partir du premier. L'enzyme est intimement associée aux deux copies de l'ARN viral dans la capsid du virion, où sont aussi présentes d'autres enzymes virales (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004 – Yamamoto, 2004) .

Les autres enzymes virales sont la protéase, une UTPase et l'intégrase :

La **protéase** du FIV, ou du HIV-1, effectue le clivage des précurseurs des protéines de capsid et des enzymes du virion (RT, IN et protéase elle-même), alors qu'une protéase cellulaire clive le précurseur de Gag pour donner SU et TM (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004 – Yamamoto, 2004).

Tableau 5 : **Rôles et propriétés des gènes accessoires des rétrovirus.**

D'après Montagnier, 2004

<i>Vif</i>	<p align="center">Facteur d'infectiosité virale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifique du type cellulaire. - Pouvoir infectieux.
<i>Vpr</i>	<p align="center">Protéine virale r</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transport dans le noyau du complexe préintégration. - Arrête le cycle cellulaire en phase G2. - Libération des virions.
<i>Vpu</i>	<p align="center">Protéine virale u</p> <ul style="list-style-type: none"> - Libération des virions. - Dégradation de CD4. - Pouvoir infectieux. - Présent uniquement chez le HIV-1.
<i>Nef</i>	<p align="center">Facteur négatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rétrocontrôle de l'expression de CD4 et du CMH I. - Pouvoir infectieux.
<i>Tat</i>	<p align="center">Transactivateur de la transcription</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activateur puissant de la transcription.
<i>Vpx</i>	<p align="center">Protéine virale x</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rôle indéterminé. - Présent uniquement chez le HIV-2 et le SIV.
<i>Rev</i>	<p align="center">Regulation de l'expression des protéines virales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permet le transport des ARN non épissés ou épissés une seule fois. - Contrôle de l'état d'infection d'une cellule (latence ou non).
<i>ORF-A</i>	<p align="center">Open Reading Frame A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activateur de la transcription. - Libération des virions. - Présent chez le FIV.

On pourrait penser que l'**UTPase** du FIV n'est pas essentielle, puisque de nombreux rétrovirus, y compris ceux des primates, n'en ont pas. Mais il a été montré qu'en maintenant la concentration intracellulaire d'UTP basse pendant la transcription inverse, l'UTPase minimise l'incorporation d'uracile dans l'ADN viral. Cette fonction peut apparaître particulièrement importante chez les populations de cellules qui ont une faible « activité DU », comme certains macrophages. Des mutants FIV privés de cette enzyme par mutagenèse dirigée se répliquent plus lentement que les souches sauvages dans les PBMC (« Peripheral Blood Mononuclear Cells », cellules mononucléées du sang périphérique) infectés, et pas du tout dans les macrophages issus de cultures primaires (Wagaman *et al.*, 1993). Par ailleurs, il a été montré que des chats infectés par des souches mutantes de FIV délétées pour le gène DU ont des signes cliniques, notamment nerveux, moins sévères qu'avec des souches sauvages (Inoshima *et al.*, 1998). Certains auteurs pensent que le *vpr* rencontré dans le HIV peut compenser l'absence de DU, car il se lie à l'uracile N-glycosylase, enzyme responsable de l'excision des uraciles introduits par erreur dans l'ADN (Bouhamdan *et al.*, 1996).

Ces études suggèrent que le DU du FIV est utile pour une réplication efficace du virus, et l'établissement de la maladie chez le chat.

L'intégrase est une protéine de 31kDa, qui catalyse deux réactions :

- Le retrait en 3' de deux désoxynucléotides de l'ADN viral.
- La réaction de transfert de chaîne, dans laquelle l'extrémité 3' modifiée de l'ADN viral est liée de façon covalente à l'ADN de l'hôte (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004).

c) Propriétés biologiques comparées du FIV et du HIV

Bien que possédant une structure similaire et un génome très nettement comparables, on peut remarquer des différences surprenantes pour ce qui est des propriétés *in vivo*, notamment le tropisme respectif de ces virus.

1) Tropisme cellulaire et effet cytopathogène

➤ *Tropisme cellulaire*

In vitro, le FIV a un tropisme pour les lymphocytes T de chat (Pedersen, 1993), mais infecte aussi les cellules dendritiques, la lignée des monocytes, les macrophages (Brunner et Pedersen, 1989), les cellules de la microglie et les astrocytes (Dow *et al.*, 1992). Un tropisme identique au HIV pour les cellules humaines, ainsi qu'une réduction nette des LT CD4+ circulants chez les chats infectés par le FIV a mené à la suggestion initiale que, tout comme pour le HIV, l'antigène CD4 du chat serait le récepteur cellulaire du FIV. Cette hypothèse a toutefois été discréditée par certaines observations selon lesquelles il existe un manque de corrélation entre l'expression de CD4 sur les cellules et leur potentiel à être infectées par le FIV (Brown *et al.*, 1991). En effet, le spectre des cellules lymphoïdes dans lesquelles le FIV se réplique *in vitro* est plus large et inclut les LT CD4+ mais aussi les LT CD8+, des lymphocytes B, et une variété de cellules T avec des phénotypes différents (Yamamoto *et al.*, 1988 – English *et al.*, 1993). Les autres types cellulaires qui peuvent être infectés par le FIV sont les fibroblastes, ce qui inclut les lignées CrFK (Crandell Feline Kidney cells) et les cellules Fc3Tg (Phillips *et al.*, 1990).

Le fait que la molécule CD4 ne soit pas impliquée dans l'entrée du FIV (du moins *in vitro*) a été renforcé par une étude selon laquelle la transfection suivie de l'expression du CD4 de chat par des cellules félines non lymphoïdes n'a pas rendu ces cellules sensibles à des isolats de FIV (Bendinelli *et al.*, 1995). Toutefois, il est important de noter que malgré cette différence majeure avec le HIV, l'infection par le FIV produit les mêmes effets que le HIV sur les lymphocytes CD4+, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, notamment la décroissance progressive de cette population.

➤ *Effet cytopathogène*

Le FIV entraîne un effet cytopathogène caractéristique sur les LT : une dégénérescence ballonnisante, la formation de syncytia, ainsi qu'une lyse cellulaire (Pedersen *et al.*, 1987). La formation de ces syncytia coïncide avec un pic de production du virus (Bendinelli *et al.*, 1995). Toutefois, la formation de syncytia est variable selon le type de cellule infectée. Une autre étude a montré que les astrocytes sont très sensibles et forment des syncytia puis meurent, les cellules de la microglie répliquent activement le virus sans effet cytopathogène et les cellules endothéliales produisent peu de virus, sans effet cytopathogène (Dow *et al.*, 1992). Enfin, on ne détecte jamais de virus ni d'effet cytopathogène dans les oligodendrocytes et les neurones.

2) Récepteurs viraux du FIV et du HIV

Le récepteur viral est la porte d'entrée du virus au niveau cellulaire. Il va conditionner le type de cellules infectées.

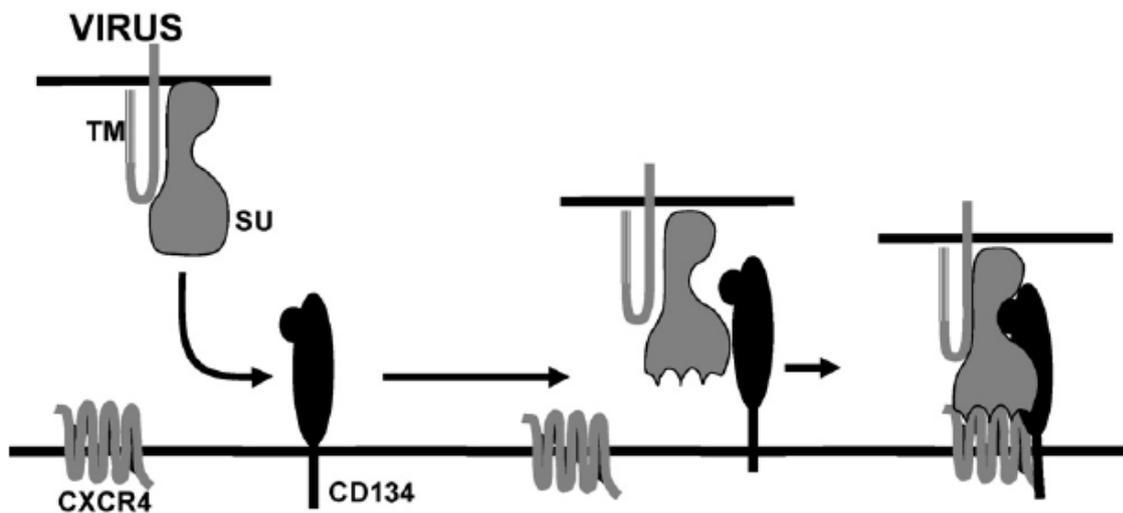
Le tropisme du FIV pour les LT CD4+ et la déplétion de cette population chez les chats infectés suggèrent que le FIV présente, comme le HIV, une affinité pour la molécule CD4. Toutefois, le clonage du CD4 félin et des expériences d'expression de cette molécule dans des

systemes cellulaires ont montré que le CD4 ne paraît pas être le récepteur principal du FIV (Morailon, 1994).

Une molécule ayant un rôle de récepteur du FIV a ensuite été identifiée comme un récepteur de chimiokine désigné sous le nom de « Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4 » (CXCR4) (Poeschla et Looney, 1998).

Plusieurs études (De Parseval et Elder, 2001 – Joshi *et al.*, 2005) ont indiqué que l'infection par le FIV de certaines cellules peut avoir lieu uniquement en présence de CXCR4, si son niveau d'expression est suffisant. D'autre part, les LT CD4⁺ félins expriment une glycoprotéine de 43 kDa qui se fixe à la protéine de surface SU du FIV (De Parseval et Elder, 1999). Shimojima *et al.* (2004) ont montré que cette molécule est une molécule activatrice, nommée CD134. La démonstration selon laquelle le CD134 est surexprimé sur les LT CD4⁺ explique pourquoi le FIV prend cette population cellulaire pour cible *in vivo* bien qu'il ne se fixe pas au CD4 (Elder *et al.*, 2008). De plus, le CD134 sous forme soluble peut interagir avec le virus pour faciliter l'infection des cellules CD134⁻ CXCR4⁺, et peut modifier la conformation de SU pour permettre une meilleure affinité avec CXCR4 (voir figure 10).

Figure 10 : **Illustration schématique du rôle des récepteurs lors de l'infection cellulaire par le FIV,**
D'après Elder *et al.*, 2008.



La fixation primaire du virus au CD134 entraîne un changement de conformation de la glycoprotéine de surface SU du FIV, ce qui améliore l'affinité pour le récepteur de chimiokine CXCR4. Il en résulte la fusion du virus et de la cellule, impliquant la membrane plasmique et la protéine transmembranaire TM, non figurée ici.

Ainsi le récepteur primaire du FIV est CD134, et nécessite le corécepteur CXCR4.

Chez l'homme, les corécepteurs majeurs utilisés par le HIV-1 sont CXCR4 et « Chemokine (C-C motif) Receptor 5 » (CCR5), deux membres de la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G. Il existe une douzaine d'autres récepteurs de cette même famille qui autorisent l'infection par le HIV-1, le HIV-2 ou le SIV. Ils ont été mis en évidence *in vitro*, mais ils s'avèrent moins efficaces que CXCR4 et CCR5 *in vivo* (Doms, 2000).

Les souches du HIV à tropisme pour les LT ou qui induisent la formation de syncytia utilisent principalement CXCR4 (Berson *et al.*, 1996 – Feng *et al.*, 1996), tandis que les souches

à tropisme macrophagique ou n'induisant pas la formation de syncytia utilisent préférentiellement CCR5 (Alkhatib *et al.*, 1996). Enfin, certaines souches ont un tropisme pour les deux. On constate au cours de l'infection par le HIV-1 un changement du tropisme des souches virales (Davenport *et al.*, 2002), qui sera étudié dans la deuxième partie.

Les virus à tropisme CXCR4 sont inhibés par le ligand naturel de ce récepteur, le « stromal-derived factor » (SDF-1). Les virus à tropisme CCR5 sont inhibés de la même manière par les chimiokines RANTES, MIP-1 α et MIP- β (Montagnier, 2004).

L'infection cellulaire par le HIV commence par la fixation de la sous-unité gp120 avec le récepteur CD4, ce qui induit des changements conformationnels de gp120, qui permettent l'exposition ou la création du site de fixation du corécepteur. Dans un deuxième temps, le complexe CD4-gp120 interagit avec le récepteur de chimiokine, ce qui entraîne de nouveaux changements conformationnels et la fusion du virus avec la membrane cellulaire. Bien que CD4 soit nécessaire pour une interaction efficace, une étude a montré que l'infection par le HIV-2, indépendante du récepteur CD4, a été rendue possible par médiation de CXCR4 seulement (Willett *et al.*, 1997), et un an plus tard, un cas similaire d'infection par le HIV-1 a été répertorié (Dumonceaux *et al.*, 1998).

Les descriptions de l'infection par le FIV et le HIV montrent que, même si les récepteurs impliqués sont différents, les deux virus utilisent des mécanismes similaires pour infecter les cellules cibles.

Les ressemblances frappantes et la conservation des mécanismes d'entrée cellulaire entre ces deux lentivirus sont vraisemblablement l'objet d'une forte pression immunologique chez les hôtes. Ainsi, le lentivirus félin offre un modèle d'étude valable pour étudier les mécanismes d'infection des cellules, et pour développer des stratégies pour contourner la capacité du virus à échapper à la surveillance immunitaire.

3) Variabilité du virus

De nombreux auteurs se sont intéressés à des régions particulières du génome, pourtant peu conservées, mais jouant un rôle majeur dans le cours de l'infection en déjouant la réponse immunitaire de l'hôte.

➤ *Régions variables*

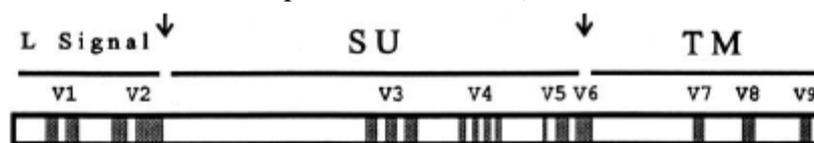
Des travaux ont montré que, tout comme chez les autres lentivirus, les séquences d'acides aminés des protéines Env sont très variables, avec un maximum de 20 % de différence entre les isolats. Ces différences sont majoritairement dues à des substitutions (les délétions et insertions chez le FIV seraient moins fréquentes que pour le HIV), et sont concentrées dans des segments spécifiques de la molécule d'ADN (région variable ou région V). Tout comme chez les autres lentivirus, les régions V des protéines Env (c'est-à-dire les régions ayant une divergence de la séquence d'acides aminés supérieure à 10 %) sont alternées avec des régions constantes (Pancino *et al.*, 1993b – Moraillon, 1994).

La RT n'a pas d'activité de relecture, et de ce fait introduit des changements de nucléotides dans le provirus, avec une fréquence relativement élevée (1 à 10 erreurs pour 10 000 nucléotides intégrés, contre 1 à 10 pour 10 millions de nucléotides pour les ADN polymérases eucaryotes). Ce taux d'erreurs est commun à toutes les reverse transcriptases, mais du fait des taux élevés de réplication des virus FIV et HIV, ce phénomène joue un rôle dans la diversité virale observée chez les individus atteints (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004).

On parle ainsi de quasi-espèce pour les virus présents chez un même hôte, car la variabilité du virus compromet en partie son identité.

Pancino et son équipe ont défini neuf régions variables (voir figure 11). Les deux premières sont localisées dans la région leader, qui est aussi le premier exon du gène *rev*, et ne sont pas présentes dans la protéine Env mature du fait d'un processus protéolytique. V3 à V6 sont dans la protéine de surface SU, et les régions variables V7 à V9 sont dans la protéine transmembranaire TM (Pancino *et al.*, 1993b).

Figure 11 : **Le gène *env* du FIV et la localisation des régions variables**
D'après Pancino *et al.*, 1993b



L : région leader

Des modèles de la structure tridimensionnelle des glycoprotéines SU et TM ont été construits grâce à des algorithmes, et ont révélé des similitudes considérables avec les molécules correspondantes chez le HIV et d'autres lentivirus. Ceci suggère que ces protéines ont un cadre structural très fortement conservé au fil de l'évolution qui tolère de grandes variations dans la position des acides aminés (Pancino *et al.*, 1993b).

Il est vraisemblable que cette variabilité génétique engendre des variations antigéniques qui facilitent l'échappement à la réponse immunitaire humorale ou cytotoxique et des variations de phénotype concernant le tropisme ou la cinétique de répllication virale (Morailon, 1994). Par conséquent, en raison de la diversité des souches, la difficulté rencontrée pour fabriquer chez l'homme un vaccin actif contre toutes les souches de HIV se retrouve de la même façon chez le chat à l'encontre du FIV.

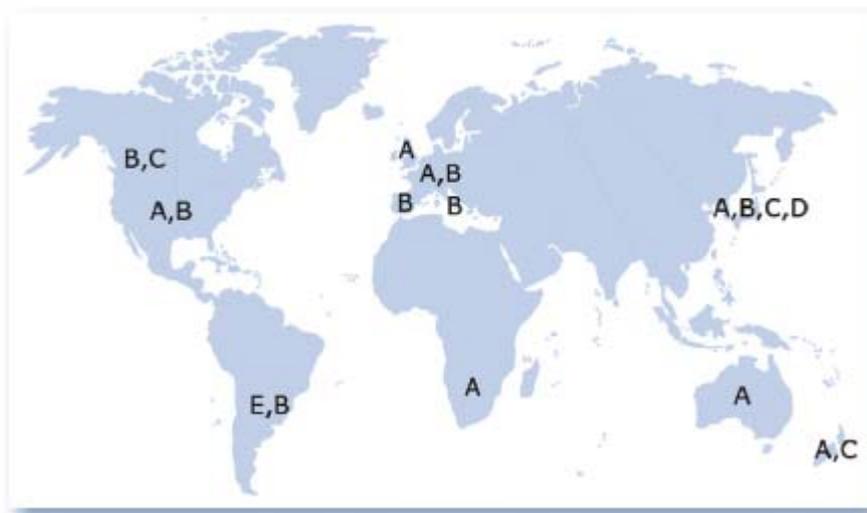
➤ *Sous-types du FIV*

De cette remarquable variabilité de la séquence *env*, notamment des régions V3 à V5, est née une classification des isolats du FIV en 5 sous-types distincts : A, B, C, D et E, présentant une localisation géographique particulière (Sodora *et al.*, 1994 - Kakinuma *et al.*, 1995 - Pecoraro *et al.*, 1996 – Steinrigl et Klein, 2003 - Martins *et al.*, 2008). Les sous-types A et B sont les plus couramment rencontrés de par le monde :

- Le sous-type FIV-A a été trouvé aux Etats-Unis, au Canada, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande;
- FIV-B est très présent au centre et à l'Est des Etats-Unis, au Canada, en Europe ainsi qu'au Japon;
- FIV-C, D et E sont des sous-types moins fréquents. Le C est présent aux Etats-Unis, au Canada, en Europe, en Nouvelle-Zélande, au Taïwan et au Vietnam. Le sous-type D a été décrit au Japon et au Vietnam ; le E seulement en Argentine.

Une représentation schématique de la répartition géographique de ces sous-types est visible ci-après (figure 12).

Figure 12 : Répartition géographique des sous-types du FIV
D'après Hosie *et al.*, 2009



La connaissance de la répartition géographique de ces sous-types du FIV est importante pour l'élaboration de vaccins adaptés. Toutefois une découverte récente au Canada a engendré de nouvelles difficultés : des sous-types intermédiaires peuvent se développer par recombinaison de plusieurs sous-types présents dans la même région, ce qui peut créer de nouveaux virus avec des propriétés et une pathogénie différentes. Ainsi, des sous-types intermédiaires FIV A/B et A/C ont été mis en évidence (Reggeti et Bienzle, 2004).

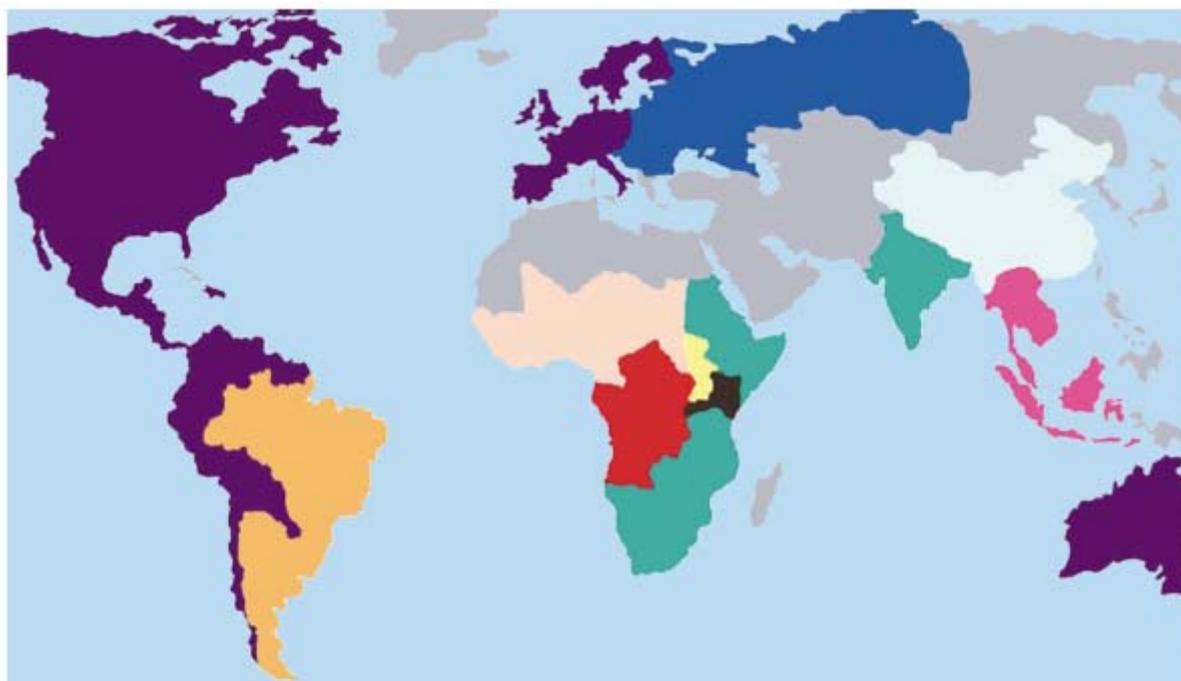
De la même manière, le HIV-1 a été scindé en trois groupes M (« main », ou majeur), N (non-M, non-O), O (« outlier »), dont le groupe dominant M a lui-même été séparé en 11 sous-types (de A à K) (Hahn *et al.*, 2000). Très récemment, un quatrième groupe, dénommé P (« putative », supposé), contenant la souche RBF168, a été mis en évidence chez une femme ayant séjourné au Cameroun, en Afrique de l'Ouest. Ce virus est très proche du SIVgor en terme de séquence nucléotidique, et ne présente aucune preuve de recombinaison avec d'autres lignées de HIV-1. Il est distinct des autres groupes, et indique que les gorilles, en plus des chimpanzés, sont certainement des sources de HIV-1, ce qui va inciter la recherche à surveiller l'émergence de nouveaux variants du HIV, particulièrement en Afrique de l'Ouest, berceau des différents groupes de HIV (Plantier *et al.*, 2009).

Différents travaux ont montré la localisation géographique de certains de ces sous-types :

- les sous-types A et D sont majoritairement trouvés en République Centrafricaine,
- le sous-type B est courant aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest,
- le sous-type C se retrouve en Afrique du Sud et de l'Est, ainsi qu'en Inde,
- le sous-type E est trouvé en Thaïlande et en Afrique centrale,
- le sous-type F a été trouvé au Brésil et en Roumanie,
- le groupe O, a été trouvé plus récemment au Cameroun en Afrique,

(Sodora *et al.*, 1994). On constate là encore l'existence de sous-types intermédiaires issus de recombinaisons (voir figure 13).

Figure 13 : Répartition géographique des sous-types du HIV-1 et certains recombinants, dans le monde
D'après Garber *et al.*, 2004



 B	 D
 B, BF recombinant	 A, B, AB recombinant
 CRF02_AG, autres recombinants	 CRF01_AE, B
 F, G, H, J, K, (autres recombinants	 B, C, BC recombinant
 A	 Données insuffisantes
 C	

Le HIV-2 a été scindé en 6 lignées phylogénétiques différentes, les sous-types A à F (Hahn *et al.*, 2000).

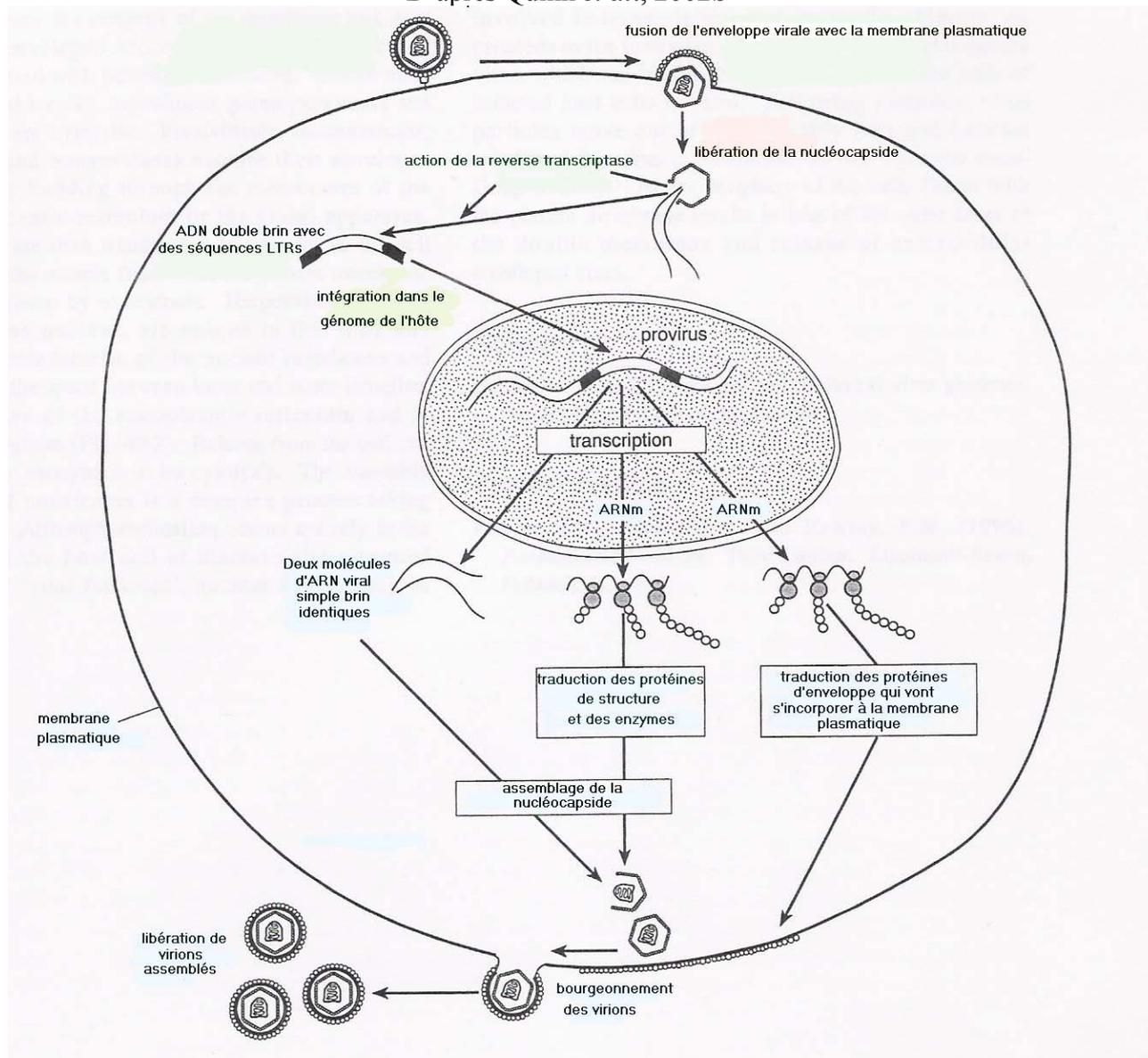
2. Le cycle viral

L'explication de l'organisation du génome, des protéines qu'il code et des modes d'entrée dans la cellule hôte par les récepteurs cellulaires nous amène à décrire le cours des événements lors d'un cycle de réplication virale (voir figure 14).

A la différence des bactéries, qui peuvent pousser sur un milieu inerte, les virus ne peuvent se reproduire que dans des cellules hôtes. Ils sont dépendants, du fait de la taille limitée de leur génome, du système enzymatique et des organites des cellules infectées pour leur réplication.

Figure 14 : Le cycle de réplication des rétrovirus, simplifié.

D'après Quinn *et al.*, 2002b



Le cycle de réplication des rétrovirus (Murphy *et al.*, 1995 - Quinn *et al.*, 2002b - Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004) peut se diviser en deux phases : **précoce** et **tardive**.

- La **phase précoce** aboutit à l'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule hôte. La première étape consiste en la **fixation** de la particule virale à la cellule hôte. Ceci fait intervenir une glycoprotéine de surface du virion, ainsi que des récepteurs et corécepteurs cellulaires, par un mécanisme commun au FIV et au HIV, que nous avons vu ci-dessus. Il s'ensuit la **fusion** des membranes virales et cellulaires, puis la **libération de la capsid** dans le cytoplasme cellulaire. Dès lors, la formation d'ADN double brin à partir des brins d'ARN est rendue possible par l'action de la **reverse transcriptase**, libérée dans le cytoplasme. Un brin d'ADNc est formé de façon complémentaire à l'ARN viral qui est pris pour matrice. Lors de la formation du deuxième brin d'ADN, l'ARN parental est détaché de l'hybride ARN-ADN et détruit par le ribonucléase H. Le **provirus** ainsi formé est flanqué de deux séquences LTR de part et d'autre du génome.

Le produit final de la reverse transcription est une molécule linéaire. Cette molécule est modifiée par l'intégrase IN virale, qui clive les extrémités 3' pour laisser des groupes hydroxyles

libres. Le provirus est exporté vers le noyau, où il va **s'intégrer** au génome. Il se fixe préférentiellement là où l'ADN est très courbé, comme c'est le cas du nucléosome. Après fixation à l'ADN, le complexe IN-provirus attaque les liaisons phosphodiester avec les groupements hydroxyles. Une réaction de *trans*-estérification a lieu, ce qui lie le provirus à l'ADN cellulaire. Les extrémités 5' virales sont alors modifiées et liées à leur tour à l'ADN. Ces dernières réactions sont sans doute dirigées par l'IN, mais une activité cellulaire ne peut pas être exclue. Il en résulte une **incorporation permanente** du provirus dans le génome de l'hôte. Ceci marque la fin de la phase précoce. Le lieu d'intégration au sein du génome cellulaire va déterminer l'étendue et la nature des modifications de la cellule.

- La **phase tardive** est marquée par l'utilisation du provirus et la formation de nouvelles particules virales.

Tout comme les autres rétrovirus, les transcrits primaires du FIV débutent à la région R de l'extrémité 5' du LTR, et finissent au signal de polyadénylation à la fin de la région R de l'extrémité 3' de l'autre LTR. Les ARN contiennent alors de nombreuses séquences sites donneurs d'épissage (SD) et sites d'acceptation d'épissage (SA), afin de produire différents ARNm par épissage (taille complète, épissé une fois, et épissé de nombreuses fois).

Tôt après l'infection, il n'y a que des ARN totalement épissés dans le cytoplasme des cellules infectées. Ils vont coder entre autre la protéine Rev. Quand la quantité de Rev atteint un niveau seuil, il y a une nette augmentation de la production des ARNm épissés une ou plusieurs fois. Le **transport** de ces ARNm va être médié par la protéine **Rev**, en se fixant sur les RRE trouvés sur le gène *env* et *a fortiori* sur tous les ARNm non épissés ou épissés une seule fois. Certains de ces ARN vont représenter le génome de futures particules virales. Après traduction au niveau des ribosomes cytoplasmiques, ils vont former des **protéines de structure** et des **enzymes** d'une part, à partir des gènes *gag* et *pol*, et des protéines d'enveloppe d'autre part, à partir du gène *env*.

Les protéines d'enveloppes subissent une glycosylation au sein de l'appareil de Golgi, puis une protéolyse par des enzymes de la cellule-hôte, et sont intégrées à la membrane cellulaire.

Pour la plus grande partie, l'**assemblage** des particules virales a lieu au niveau de la surface interne de la membrane cellulaire. Dans certains types cellulaires, comme les macrophages, ceci peut aussi avoir lieu dans des vacuoles. Le composant majeur des virions est le précurseur de **Gag**. Dans les particules virales, ce précurseur sera clivé en protéines majeures : **MA**, **CA**, **NC**. Ce précurseur est capable de s'associer aux virions en formation, de façon spontanée, sans l'aide de protéines virales ou cellulaires.

Les ribosomes sont impliqués dans l'expression des protéines Gag et Pol à partir du même ARNm. Pour la plupart des traductions de cet ARNm, seule la protéine Gag est traduite. A une faible fréquence (environ 5%), le ribosome se décale d'un nucléotide au niveau d'un site spécifique à la fin de la séquence codante de *gag*. Ce ribosome va alors continuer la traduction de *pol*. Il en résulte une **protéine Gag-Pol fusionnée**, qui sera clivée lors de la **maturation** du virion.

Le site d'interaction de la protéine **Env** avec le virion en formation est vraisemblablement la protéine de matrice. Le précurseur d'Env est clivé par une protéase cellulaire en **SU** et **TM**. La protéine NC interagit avec une **séquence d'encapsulation** (ψ) de l'ARN génomique par le biais de son motif en doigt de zinc. A ce moment-là, la bicouche lipidique commence à entourer le core viral et le **bourgeonnement** a lieu, ce qui achève le cycle viral.

A la suite de l'assemblage et du relargage des virions, un **processus protéolytique**, médié par la PR virale, sépare les différentes polyprotéines et met en place les conditions adéquates pour la reverse transcription. Seules les particules virales ainsi **matures** sont compétentes pour infecter des cellules.

3. Utilisation des rétrovirus en thérapie

De par leur cycle de réplication avec une intégration au sein du génome de l'hôte, les rétrovirus peuvent permettre d'exprimer de façon permanente un gène qui est déficient ou absent chez l'hôte chez qui il est inoculé.

a) Présence naturelle des rétrovirus

Au cours de l'évolution des vertébrés, les infections rétrovirales de cellules de la lignée germinale ont entraîné des insertions de provirus héréditaires dans l'ADN hôte. Ces Rétrovirus Endogènes (ERVs) contiennent des LTR, promoteurs qui peuvent être ensuite utilisés par les gènes voisins de l'insertion. D'après les travaux de l'International Human Genome Sequencing Consortium, environ 8 % du génome humain est dérivé de ces ERVs et d'autres éléments rétroviraux (Dunn *et al.*, 2005). La majorité de ces ERVs a subi des recombinaisons ultérieures entre les deux séquences LTR en 5' et en 3', ce qui a retiré les régions codantes pour ne laisser qu'un LTR. Le peu de gènes restants de ces ERVs ont accumulé tellement de mutations qu'ils ne produisent plus de protéines fonctionnelles ; mais les régions promotrices et les signaux de polyadénylation des LTR sont toujours présents, et contribuent à la régulation transcriptionnelle de nombreux gènes chez les mammifères. Par exemple, le promoteur LTR du gène de la β 1,3-galactosyltransférase 5 humaine est responsable de la majorité (74 %) des transcriptions de ce gène au niveau du côlon (Dunn *et al.*, 2005).

Ainsi, l'utilisation des rétrovirus par insertion artificielle dans le génome offre des possibilités thérapeutiques multiples.

b) La thérapie génique

La thérapie génique faisait initialement référence uniquement au traitement d'une maladie par remplacement d'un gène déficient par une copie fonctionnelle du gène. Désormais, la thérapie génique concerne de manière générale l'utilisation d'acide nucléique transféré, que ce soit de l'ADN ou de l'ARN, pour traiter ou prévenir une maladie (Mulligan, 1993 – Crystal, 1995).

Au cours de l'évolution, les virus sont devenus très efficaces pour transmettre leurs acides nucléiques à des types cellulaires spécifiques, tout en évitant l'immunosurveillance de l'individu infecté. Ces propriétés font des virus des vecteurs de gènes intéressants pour la thérapie génique (Robbins et Ghivizzani, 1998).

Les différentes étapes importantes pour le succès de la thérapie génique sont une bonne compréhension de la pathogénie de la maladie, un organe (ou une cellule) cible approprié(e), un ou plusieurs gènes thérapeutiques efficaces, et un modèle animal pertinent, qui simule la maladie pour les essais précliniques.

Pour les patients souffrant de maladies héréditaires ou acquises, qui ne peuvent être traitées médicalement ou par transplantation allogénique, la thérapie génique semble être la seule option autorisant la guérison. Toutefois, les obstacles contre lesquels il faut lutter sont un taux de protéines traduites faible, l'absence d'expression des vecteurs intégrés, des risques de mutagenèse par insertion, et dans le cas des cellules souches hématopoïétiques, le trop faible nombre de cellules présentant l'insertion par rapport au nombre de cellules résidentes malades (Brenner et Malech, 2003).

Des vecteurs ont ainsi été créés à partir de rétrovirus, d'Adénovirus, de Virus Associés aux Adénovirus (AAV), d'Herpèsvirus tel que le virus Epstein-Barr, de Poxvirus ainsi que d'autres.

En particulier, les vecteurs dérivés d'Adénovirus sont très efficaces pour infecter des types cellulaires précis, qu'ils se divisent activement ou non, et induire de fortes productions de protéines, activant ainsi la réponse immunitaire (effet recherché dans le traitement de certains cancers), mais ils ne s'intègrent pas efficacement dans le génome de l'hôte (Brenner et Malech, 2003).

Lorsqu'un taux élevé d'efficacité de transfert de gène est requis, l'utilisation des vecteurs viraux est préférée à celle de la transfection ou de l'électroporation de plasmides, issus de bactéries, dans les cellules. Les vecteurs dérivés de rétrovirus sont particulièrement intéressants pour traiter les maladies génétiques qui nécessitent une intégration à long-terme dans le génome, puisque leur génome est intégré de façon stable dans l'ADN de la cellule cible. Ceci permet d'exprimer les transgènes tout au long de la vie de la cellule et de ses filles. De plus, lors des essais cliniques, les rétrovirus ont les niveaux de toxicité cellulaire les plus bas. Toutefois, la transduction de leur génome viral nécessite qu'ils infectent des cellules en mitose (Robbins et Ghivizzani, 1998).

Quelques exemples d'application de la thérapie génique (Robbins et Ghivizzani, 1998) :

- Beaucoup de protocoles faisant intervenir la thérapie génique sont dirigés contre le cancer du fait de la létalité de la maladie et du faible pronostic de certains types cancéreux malgré la chimiothérapie ou la radiothérapie. La thérapie génique peut permettre d'introduire dans la tumeur des gènes induisant l'apoptose cellulaire ou réduisant sa prolifération, ou encore d'insérer un gène qui convertit une prodrogue en molécule active *in situ*.
- La Myopathie de Duchenne est une maladie liée à l'X causée par une anomalie du gène codant la dystrophine. La pathogénie inclut la nécrose de cellules musculaires cardiaques et squelettiques, et conduit à la mort pendant l'adolescence. Il s'agit d'un défi pour la thérapie génique car, si la cible est bien connue, l'obstacle majeur est l'énorme quantité de tissu musculaire qui doit subir l'insertion du gène.
- La polyarthrite rhumatoïde, bien que n'étant pas une maladie génétique, résulte de désordres immunitaires, et peut être traitée par la thérapie génique. En effet, son traitement passe par l'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens par voie systémique. Toutefois, il existe des effets secondaires à long terme d'un tel traitement, d'où l'idée d'insérer des gènes au sein de l'articulation pour engendrer une sécrétion locale d'anti-inflammatoires.
- La vaccination, qui sera étudiée dans la troisième partie plus en détail, a fait des progrès du fait de la thérapie génique.

Après avoir vu le cycle de réplication et les cellules cibles du virus, il est possible de voir les conséquences cliniques de l'infection par les virus HIV et FIV.

D. La symptomatologie comparée des infections par le FIV et le HIV

Les symptômes observés chez les chats infectés par le FIV peuvent être à la fois une conséquence directe de l'infection par le virus mais aussi secondaire à l'état d'immunodéficience engendré par celui-ci. Cette partie traite des symptômes couramment observés par les cliniciens devant des animaux atteints de FIV, ainsi que de ceux rencontrés chez l'homme lors d'infection par le HIV-1. Ces symptômes étant peu spécifiques, ils ne peuvent conduire qu'à une suspicion, et non à un diagnostic, sans recours à des examens complémentaires.

1. Lymphadénopathie

La lymphadénopathie associée à l'infection par le FIV est couramment observée durant la phase aiguë virémique. Elle apparaît en 3 à 5 semaines après inoculation expérimentale, mais peut persister des semaines voire jusqu'à 9 mois, selon Yamamoto *et al.* (1988). Cette lymphadénopathie se retrouve aussi lors de stades avancés de SIDA, sous forme de lymphadénopathie persistante généralisée (LPG) (Rideout *et al.*, 1992).

a) Lésions histologiques des nœuds lymphatiques

Les lésions des nœuds lymphatiques que l'on peut observer lors d'atteinte par le FIV sont une lymphadénite avec hyperplasie folliculaire majeure, un pléomorphisme folliculaire, suivi dans le temps d'une involution et une atrophie folliculaire progressives (Parodi *et al.*, 1992, 1994). Il est important de signaler que ces modifications peuvent parfois se produire sur des chats sains, et ne sont donc pas spécifiques (Rideout *et al.*, 1992). De la même manière chez l'homme, des travaux montrent que de telles lésions histologiques des nœuds lymphatiques peuvent être liées à d'autres maladies (Rideout *et al.*, 1992).

Il est intéressant de remarquer que la lymphadénopathie généralisée rencontrée lors d'infection au FeLV n'a pas les mêmes caractéristiques histologiques que celles du FIV. En effet, Parodi et son équipe ont mis en évidence une forte hyperplasie diffuse de la corticale profonde, et ont estimé que les différences entre ces deux entités sont suffisantes pour orienter le diagnostic (Parodi *et al.*, 1992).

Une autre différence entre les nœuds lymphatiques de chats sains et de chats atteints de FIV est le degré de plasmocytose (Rideout *et al.*, 1992), qui n'est pas confirmée par tous les auteurs (Parodi *et al.*, 1992). La plupart des chats atteints ont un degré de plasmocytose modéré à sévère tandis que celui des chats sains est minime à faible. Cette différence peut refléter une plus grande durée d'infection, que ce soit par la présence d'infections concurrentes ou la persistance de stimulation antigénique chez les chats infectés.

Rideout a par ailleurs établi un lien entre le stade clinique de l'infection par le FIV et les lésions histologiques des nœuds lymphatiques. En effet, les chats au stade ARC (« AIDS-Related Complex », syndrome associé à l'infection par le HIV-1) ont une hyperplasie et/ou une involution de leurs nœuds lymphatiques et ceux des chats au stade terminal présentent une involution voire une atrophie.

Ces données sont en accord avec celles trouvées pour le HIV (Rideout *et al.*, 1992). Ainsi, s'il y a une corrélation entre les stades cliniques et les lésions histologiques, ces dernières ont un intérêt pronostic pour l'infection.

b) Analyse cytologique de ponction de nœuds lymphatiques

La plupart du temps, la lymphadénopathie associée au FIV, sur un frottis de nœuds lymphatiques, est caractérisée par une population hétérogène de lymphocytes, et une augmentation du pourcentage de plasmocytes, ainsi que des lymphoblastes. Dans les cas ambigus où les lymphoblastes prédominent, une biopsie excisionnelle de nœud lymphatique et un envoi en histopathologie sont conseillés, afin de ne pas confondre le FIV avec un lymphome (Buckhard et Hoover, 1999).

c) Atteinte d'autres organes lymphoïdes

Des modifications similaires peuvent se rencontrer dans d'autres organes lymphoïdes. Une hyperplasie folliculaire marquée de la rate peut être présente, avec un aspect pavimenteux,

que l'on peut confondre avec une maladie lymphoproliférative (Buckhard et Hoover, 1999). D'après les études de Moench *et al.*, 1993, on peut également observer une hyperplasie au niveau des follicules lymphoïdes de l'intestin, mais aussi au niveau du foie et de la moelle osseuse.

2. Gingivite et stomatite

C'est un symptôme très courant lors d'infection au FIV, qui peut amener à envisager une suspicion et à effectuer un examen complémentaire de confirmation.

Une inflammation de la cavité buccale a été associée à la fois à des stades précoces et tardifs d'infection par le FIV. Des gingivites, en particulier, peuvent survenir comme unique symptôme d'une infection au FIV (Yamamoto *et al.*, 1989 – Pedersen, 1993).

Les gingivites des stades initiaux ont tendance à évoluer en périodontite, en cheilite et en stomatite avec le temps. De nombreuses dents peuvent tomber naturellement ou par extraction, du fait de l'atteinte buccale (Pedersen, 1988).

Même si le FIV prédispose les chats à des infections secondaires, les traitements antibiotiques et anti-inflammatoires de routine n'entraînent pas la guérison de la gingivite. Les lésions buccales observées dans les stades avancés sont souvent la conséquence des infections secondaires ou opportunistes (Yamamoto *et al.*, 1989 – Pedersen, 1993), comme c'est le cas aussi pour le HIV.

Les infections opportunistes buccales très fortement associées à l'infection par le HIV-1 sont les suivantes : la candidose, la leucoplasie orale chevelue, le sarcome de Kaposi, le lymphome Non-Hodgkinien ; ainsi que des périodontites à l'Herpèsvirus Varicella-zoster (Laskaris, 2000).

3. Symptômes nerveux

Ils ne sont rencontrés que dans un faible pourcentage d'animaux atteints, et sont typiques du stade final SIDA. Chez l'homme, certains troubles, notamment la démence, ont vu leur incidence augmenter ces dernières années.

Dow a montré que le FIV peut infecter les astrocytes et les cellules de la microglie ; le virus ainsi que les anticorps peuvent être détectés dans le liquide céphalo-rachidien (Dow *et al.*, 1990). D'après les études d'Abramo, des altérations au sein des fibres nerveuses, de la démyélinisation, ainsi que des pertes neuronales ont été rapportées (Abramo *et al.*, 1995). Une réplication active à la fois dans la substance grise et la substance blanche a été associée à des encéphalites liées au FIV (Gunn-Moore *et al.*, 1996 - Buckhard et Hoover, 1999) .

Bien qu'une proportion significative des chats infectés par le FIV présente des lésions du système nerveux central (SNC), Dow a montré que seuls 5 % des chats ont des symptômes cliniques (Dow *et al.*, 1990). Ces signes cliniques sont de la démence, des tremblements de la face (Yamamoto *et al.*, 1989), des comportements anormaux tel que le léchage de babines et la marche automatique, des convulsions, des paralysies, notamment du train arrière, et un nystagmus (Dow *et al.*, 1990), mais aussi un retard des réflexes photomoteurs (vitesse de conduction spinale et périphérique diminuée), une anisocorie, une altération des potentiels auditifs et visuels évoqués et des troubles du sommeil (diminution de sa durée) (Phillips *et al.*, 1994).

Les derniers symptômes décrits par Phillips *et al.* correspondent fortement avec ceux trouvés chez l'infection de l'homme par le HIV : altérations des potentiels évoqués auditifs et visuels et des troubles du sommeil (Phillips *et al.*, 1994). Par ailleurs, le syndrome de démence associée à

l'infection au HIV est décrit depuis très longtemps (Price *et al.*, 1988). Il s'agit d'un dysfonctionnement des domaines cognitifs tels que la mémoire, la concentration et la vitesse de conduction motrice, du fait d'une atteinte sous-corticale.

Avant l'introduction de la trithérapie, la démence liée au HIV affectait 20% des patients au stade SIDA. En augmentant l'espérance et la qualité de vie de cette population, la trithérapie a aussi augmenté la probabilité de développer ce syndrome nerveux (Bottiggi *et al.*, 2007), qui représente actuellement l'affection nerveuse la plus commune associée au SIDA. Les études de McArthur ont montré que l'incidence de cette affection avait diminué avant 2003, mais elle augmente à nouveau, ainsi que sa prévalence (Mc Arthur, 2004).

Ainsi, les résultats ci-dessus indiquent que le FIV est responsable de troubles nerveux très comparables à ceux rencontrés chez l'homme, et peut donc servir de modèle animal pour les maladies du SNC engendrées par le HIV.

4. Syndrome de dépérissement

Le dépérissement est un signe commun des stades terminaux chez les chats présentant un syndrome SIDA chronique. Ces chats subissent une perte de poids majeure et rapide, les conduisant à un état cachectique. Les mécanismes sont mal connus pour le FIV, mais dans le cas des humains atteints du HIV, une altération du métabolisme des lipides a été mise en évidence. Par ailleurs, les chatons ou les petits infectés très précocement par le FIV présentent de la même manière un retard de croissance ou une chute dans la courbe de Gain Moyen Quotidien. Ces signes sont plus difficiles à mettre en évidence chez les animaux adultes, et nécessitent de comparer les individus à des témoins du même âge (O'neil *et al.*, 1996 - Buckhard et Hoover, 1999).

5. Néphropathie

Des néphropathies ont été mises en évidence chez des chats atteints de FIV (Buckhard et Hoover, 1999). Cette atteinte rénale est fréquente puisqu'elle a été enregistrée sur 9,3% des chats infectés par le FIV au Japon (Ishida *et al.*, 1989). La pathogénie n'est pas encore élucidée. Les signes cliniques sont de la protéinurie, de l'azotémie et une diminution du pouvoir de concentration des urines.

Poli et son équipe ont montré que sur 15 chats infectés naturellement par le FIV, 12 présentaient des altérations rénales à l'examen nécropsique, dont six consistaient en des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles, corrélées à une protéinurie et à une insuffisance rénale.

Dans leur étude datant de 1995, ils ont mis en évidence une hypertrophie des cellules mésangiales, parfois accompagnée d'une hyperplasie et d'une glomérulosclérose. La coloration au rouge Congo a montré la présence de dépôts amyloïdes, le plus souvent au niveau des glomérules, chez un tiers des chats infectés. Une corrélation entre la présence de dépôts amyloïdes, la protéinurie et l'altération de la fonction rénale a tendance à montrer que l'amyloïdose rénale représente un facteur pronostic négatif (Poli *et al.*, 1995).

De la même manière, dans l'infection par le HIV, une néphropathie caractéristique (HIVAN : HIV-associated nephropathy) est décrite (Poli *et al.*, 1995). Elle se manifeste par une glomérulosclérose focale et une tubulopathie fréquemment associée à une protéinurie majeure ou un syndrome néphrotique, et une insuffisance rénale. Ceci est un autre argument en faveur du fait que l'infection par le FIV est un modèle fiable de l'étude humaine du SIDA.

Poli et ses collègues ont tenté de mettre en évidence la présence du virus FIV dans les cellules rénales, pour élucider la pathogénie, par isolement, par détection de séquences d'ADN et

d'ARN de la région *gag* du FIV par PCR, et par détection de l'antigène p24 par méthode immunohistochimique. Bien que la détection du virus dans les reins ne prouve pas nécessairement qu'il est impliqué dans la pathologie rénale, les importantes charges virales mises en évidence et la présence de l'antigène p24 dans les cellules suggèrent que le virus se réplique dans les cellules rénales.

Lors de néphropathie associée au HIV, il est rapporté que l'on retrouve aussi la protéine p24 et des acides nucléiques dans les cellules glomérulaires et tubulaires, ce qui est en faveur de l'hypothèse d'un rôle direct du HIV sur l'initiation et la progression des lésions rénales (Poli *et al.*, 1995).

6. Atteinte oculaire

Des uvéites (Callanan *et al.*, 1992b), des rétinites (voir figure 15), des conjonctivites (Yamamoto *et al.*, 1989) et de l'anisocorie (Phillips *et al.*, 1994) ont été décrites chez des chats infectés naturellement et expérimentalement par le FIV.

L'uvéite est très majoritairement antérieure, et la pathogénie n'est pas clairement démontrée. La cause peut être l'agent viral directement ou des mécanismes secondaires tels que les infections secondaires ou des désordres immunitaires, comme par exemple le dépôt d'immuns-complexes (Loesenbeck *et al.*, 1996).

Chez l'homme, on rencontre des symptômes oculaires dans 70 à 100 % des patients infectés par le HIV au stade SIDA de la maladie.

La rétinite est la manifestation principale et la plupart du temps unique d'une infection opportuniste par le cytomegalovirus. Elle est caractérisée par une nécrose hémorragique de la rétine, incluant des zones blanches avec ou sans hémorragie, et des zones gris-blanches de nécrose de la rétine. Ces lésions ont un aspect sec, avec un bord granuleux et irrégulier. Ces découvertes ophtalmologiques sont pathognomoniques, donc leur diagnostic peut être effectué par un ophtalmologiste expérimenté (Steininger *et al.*, 2006).

Mise à part l'infection opportuniste par le cytomegalovirus, il a été montré que les symptômes majeurs chez l'homme infecté sont des hémorragies rétinienne et des taches d'aspect laineux, qui appartiennent tous deux au syndrome de microangiopathie (Loesenbeck *et al.*, 1996). Ces taches sont localisées au niveau du fond d'œil, et plusieurs études indiquent qu'elles sont vraisemblablement dues à une ischémie focale de la rétine (Loesenbeck *et al.*, 1996).

Il est rapporté que le syndrome de microangiopathie du SIDA humain peut s'expliquer par l'effet toxique direct de l'agent viral, le dépôt d'immuns-complexes et la coagulopathie disséminée (Loesenbeck *et al.*, 1996).

Il existe donc des différences notables entre les atteintes oculaires engendrées par le HIV et par le FIV. Les taches et lésions hémorragiques de la rétine chez l'homme, ainsi que l'infection opportuniste par le cytomegalovirus engendrent des lésions caractéristiques, contrairement à l'infection par le FIV, qui peut prendre la forme de rétinites, mais aussi d'uvéites et de conjonctivites. Toutefois, un mécanisme pathogénique similaire qu'est le dépôt d'immuns-complexes, semble être impliqué dans les deux cas.

Figure 15 : **Image de rétinite due à une infection par le cytomegalovirus dans le cadre d'un SIDA de stade avancé**
D'après Steininger *et al.*, 2006



Rétinite liée à une infection par le cytomegalovirus. On constate une large zone d'hémorragie rétinienne, ainsi qu'une zone grisée nécrotique, d'aspect sec.

7. Atteinte du tractus digestif

Des entérites et des diarrhées associées au FIV ont été décrites chez près de 18% (Yamamoto *et al.*, 1989) à 25 % des chats infectés (Sparkes *et al.*, 1993 - Pappasouliotis *et al.*, 1998), mais leur mécanisme pathogénique n'est pas identifié. Les habitudes de toilettage minutieux des chats peuvent parfois masquer les diarrhées intermittentes voire permanentes (Pedersen, 1988). La recherche d'agents pathogènes dans les diarrhées pouvant expliquer les symptômes n'a pas été concluante dans une étude (Pappasouliotis *et al.*, 1998).

Pour les individus infectés par le HIV-1, les diarrhées chroniques, en association avec la perte de poids, constituent des signes cliniques associés à une qualité de vie dégradée et un pronostic assombri. Avec le développement des thérapies antivirales, la perte de poids est maintenant minimisée, mais encore 30 à 50% des individus atteints du HIV développent une diarrhée au cours de leur infection (Anastasi et Winson, 2001).

L'étiologie de la diarrhée chronique chez les individus infectés par le HIV est multifactorielle et complexe. Il est rapporté qu'environ 75 à 80% des patients au stade SIDA présentent des parasites, de nombreux virus et bactéries, isolés dans leurs selles (Anastasi et Winson, 2001). De façon moins commune, des diarrhées chroniques attribuées à un sarcome de Kaposi ou à un lymphome B ont été décrites. Enfin, d'autres travaux ont montré que 25 à 50% des individus présentant une diarrhée chronique ont un diagnostic d'entéropathie idiopathique liée au HIV, sans qu'aucun agent pathogène entérique soit mis en évidence (Anastasi et Winson, 2001).

Malgré cela, le développement des thérapies antivirales ont nettement amélioré les diarrhées, ainsi que la perte de poids ; mais peu d'études ont été réalisées pour déterminer l'importance des traitements symptomatiques dans la guérison de la diarrhée chronique.

8. Atteinte du tractus respiratoire

Des rhinites chroniques (23%) et des infections du tractus respiratoire supérieur de manière générale touchent fréquemment les chats atteints de FIV (Yamamoto *et al.*, 1989). Des lavages bronchoalvéolaires ont permis de mettre en évidence une neutrophilie pulmonaire chez les chats infectés, absente lors des quatre premiers mois d'infection, et d'autant plus sévère que l'infection est chronique (notamment lorsqu'elle dure depuis plus de 4 ans). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette neutrophilie : une réaction d'hypersensibilité au virus, le dépôt d'immuns complexes, ou les produits du virus peuvent en être la cause (Hawkins *et al.*, 1996).

Un parallèle avec l'infection par le HIV a montré que la neutrophilie dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire chez l'homme est bien moins courante, associée à des infections secondaires et à un pronostic sombre. Le signe majeur des infections respiratoires chez l'homme est plutôt une lymphocytose pulmonaire, caractérisée par une augmentation du nombre de LT cytotoxiques (LTC) CD8+, qui n'a pas été retrouvée dans l'infection par le FIV (Hawkins *et al.*, 1996).

9. Atteinte cutanée

Des abcès, de l'alopecie et des dermatites sont fréquemment rapportés chez les chats infectés (Fleming *et al.*, 1991 – Pedersen, 1993). Ces atteintes cutanées concernent une faible partie de la population infectée, et sont généralement accompagnées de l'atteinte d'autres organes.

Une dermatose pustuleuse chronique à Staphylocoques et une infestation parasitaire généralisée de type démodécie ou gale notoédrique ont été identifiées chez les sujets infectés. Des abcès qui guérissent difficilement ou ont tendance à évoluer en fistules peuvent être observés.

Des infections suppurées du conduit externe de l'oreille sont plus fréquentes chez les animaux infectés que chez les sains.

Les atteintes auriculaires sont le plus souvent chroniques, et peuvent être associées à des othématomes et des déformations de l'oreille (Pedersen, 1988).

Chez l'homme, les atteintes sont variées, et liées aux infections opportunistes telles que l'Herpèsvirus simplex, l'Herpèsvirus de type 8 engendrant le sarcome de Kaposi (voir figure 16), des ulcérations liées au cytomegalovirus ou des lymphomes cutanés de type B, dont la pathogénie sera expliquée ci-après (Stratigos et Johnson, 2000).

Figure 16 : **Image représentant des sarcomes de Kaposi associés à l'infection par le HIV-1.**
D'après Stratigos et Johnson, 2000



10. Néoplasie

L'infection par le FIV et le HIV-1 s'accompagnent fréquemment du développement de tumeurs, dont les causes sont diverses.

a) Types tumoraux et pathogénie

Tout comme pour le FeLV, une association a été faite entre l'infection par le FIV et le développement de certaines tumeurs, qui comprennent les lymphomes, les tumeurs myéloïdes, les sarcomes et certains carcinomes comme le carcinome épidermoïde (Hutson *et al.*, 1991 – Pedersen, 1993). Le FeLV et le FIV peuvent aussi agir en synergie et engendrer ces types tumoraux : selon une étude de Hutson et ses collègues (1991), 33 % des chats qui présentent un de ces types tumoraux ont une coinfection FIV/FeLV.

Toutefois, l'incidence de ces tumeurs est relativement faible : moins de 10% des chats infectés dans la plupart des études (Yamamoto *et al.*, 1989 – Pedersen, 1993), ce qui est un facteur limitant pour la recherche vis-à-vis de la pathogénie de ces tumeurs.

Callanan et ses collègues ont démontré en 1996 l'absence d'ADN proviral dans ces tumeurs, ce qui suggère un rôle indirect du virus sur la pathogénie tumorale. Une découverte identique a été effectuée sur le HIV et le SIV, conduisant à la même hypothèse.

La pathogénie de ces tumeurs peut s'expliquer en partie du fait de l'immunodépression engendrée par le virus, le FIV n'étant pas oncogène.

Pour les lymphomes, il est toutefois possible d'émettre l'hypothèse suivante : le FIV induit une activation des tissus lymphoïdes engendrant une hyperplasie folliculaire (Rideout *et al.*, 1992), une hypergammaglobulinémie et une augmentation des concentrations sériques en cytokines (Callanan *et al.*, 1992a), pouvant tous trois faciliter une transformation des lymphocytes B en cellules malignes, ce qui expliquerait la forte incidence de lymphomes, majoritairement de type B (Callanan *et al.*, 1996). Ce processus pourrait être identique chez l'homme, dans la mesure où les lymphomes engendrés par le HIV sont aussi majoritairement de type B (Callanan *et al.*, 1996).

Il existe différentes tumeurs rencontrées chez les individus atteints du HIV-1. Le sarcome de Kaposi a été décrit et illustré précédemment, de même que le lymphome de type B. Le cancer invasif du col de l'utérus des femmes atteintes par le HIV-1 est, quant à lui, associé à un risque accru d'infection par le Papillomavirus humain, agent étiologique des dysplasies cervicales, soit à un sur-risque de cancer du col environ dix fois plus élevé que dans la population générale (Bonnet et Morlat, 2006).

Ces cancers sont des symptômes permettant de classer les individus au stade SIDA, mais il existe d'autres types tumoraux rencontrés chez les individus atteints, tels que les cancers du poumon et les hépatocarcinomes (liés à des infections par les virus de l'hépatite B et C) (Bonnet et Morlat, 2006).

Mises à part les infections opportunistes par un virus oncogène, l'immunodépression induite par le HIV est un facteur de risque reconnu d'oncogenèse. Néanmoins, l'immunodépression quantitative ne semble pas pouvoir expliquer l'ensemble de l'excès de risque observé chez les patients infectés par le HIV dans la mesure où des processus cancéreux surviennent chez des patients non-immunodéprimés et où l'excès de risque semble persister pour certains processus à l'ère de l'utilisation des multithérapies antirétrovirales. Le rôle propre du HIV comme proto-oncogène a été suggéré. En effet, le HIV est susceptible d'interagir avec des éléments du cycle cellulaire et de l'apoptose, et de modifier l'expression de proto-oncogène lors de son intégration à l'ADN cellulaire et de certaines cytokines impliquées dans la croissance tumorale, comme nous l'avons vu pour le lymphome de type B (Bonnet et Morlat, 2006).

b) Epidémiologie et localisation des tumeurs

Selon Hutson et son équipe (1991), les tumeurs des chats infectés par le FIV apparaissent plus fréquemment sur des chats de plus de 6 ans, avec une légère prédisposition sexuelle des mâles. Par ailleurs, l'âge de l'animal est en correspondance avec le type de néoplasie. Ci-après figurent les localisations préférentielles de ces tumeurs, et l'âge d'atteinte des animaux, tirés de cette étude :

- Les tumeurs myéloïdes touchent les chats de 4 ans d'âge moyen, qui sont plus fréquemment co-infectés par le FeLV.
- La localisation des lymphomes sont les noeuds lymphatiques mandibulaires et mésentériques, le foie, les reins et la région péri-orbitaire. Ils touchent les chats âgés en moyenne de 8 ans. Ceci peut s'avérer intéressant dans la mesure où les lymphomes induits par le FeLV touchent majoritairement les chats de moins de 5 ans, et sans prédisposition sexuelle des mâles.
- Les carcinomes épidermoïdes sont situés sur la face, notamment sous la langue et au niveau des mandibules, et touchent les chats de 12 ans en moyenne.

Les lymphomes induits chez l'homme par le HIV présentent des similitudes avec ceux induits par le FIV : leur localisation extra-nodale plus fréquente, les sites (*e.g.* : oro-pharynx, sinus maxillaire) et âges de développement inhabituels (Hutson *et al.*, 1991). Les lymphomes chez les individus infectés par le HIV-1 constituent la première cause de mortalité (Brette *et al.*, 2007).

Chez les patients infectés, on distingue les lymphomes cérébraux dont la gravité est extrême, et les lymphomes non cérébraux, dont la majorité sont des lymphomes Non-Hodgkiniens avec possible localisation oto-rhino-laryngologique ; les lymphomes de Hodgkin, quoique plus fréquents que dans la population générale, sont plus rares ; quant aux lymphomes de type T, ils sont exceptionnels.

11. Agents de coinfections avec le FIV/HIV

a) FIV et FeLV

Le virus de la leucose féline possède la particularité d'induire un syndrome d'immunodéficience tout comme le FIV. Comme ces deux rétrovirus peuvent infecter le même individu, on peut se demander si la coinfection provoque des modifications par rapport à la maladie lorsqu'elle a lieu avec un seul de ces agents.

La coinfection entre le FeLV et le FIV est courante, mais il n'est pas démontré que l'infection par un virus prédispose à l'infection par le second. En revanche, l'infection par le FeLV potentialise la sévérité des symptômes de l'infection primaire et chronique par le FIV (Pedersen *et al.*, 1990). En effet, les chats doublement infectés développent une maladie plus sévère (Yamamoto *et al.*, 1989), présentent des taux de mortalité 2 à 3 fois plus élevés (Pedersen *et al.*, 1990) et meurent plus jeunes (Ishida *et al.*, 1989) que les chats infectés avec un seul de ces deux virus. Ces observations ont été à l'origine de l'hypothèse que le FeLV pouvait être un cofacteur pour l'infection par le FIV.

Il apparaît qu'une infection préliminaire par le FeLV augmente la réplication du FIV, conduisant à une charge virale plus importante, une cytopénie et une diminution des LT CD4+ plus sévères que lors de l'infection par le FIV seul (Pedersen *et al.*, 1990).

b) Coinfections avec le HIV

Il est d'un grand intérêt d'identifier de potentiels cofacteurs qui peuvent accélérer le développement du SIDA, car un certain nombre d'agents pathogènes peuvent aboutir à une coinfection avec le HIV-1 chez l'homme, comme l'Herpèsvirus humain 6, le cytomegalovirus, le HIV-2, mais aussi des virus à tropisme hépatique. Pour ces derniers, tels que les virus de l'hépatite B et C, le mode de transmission par voie sanguine est similaire à celui du HIV, ce qui explique l'existence de ces coinfections. La présence de l'infection par le HIV peut accélérer la progression de ces maladies hépatiques, ce qui peut augmenter le potentiel hépatotoxique et diminuer l'efficacité des thérapies antirétrovirales, d'où l'intérêt de rechercher et de traiter ces infections opportunistes (Sulkowski, 2008).

c) FIV et FeSFV

Bien que la coinfection du FIV avec le FeSFV soit plus fréquente qu'avec le FeLV, le FeSFV semble n'avoir aucun effet sur la progression du FIV. La forte prévalence de ces deux virus présents ensemble sur des individus est attribuée à un mode de contamination commun, la morsure, plutôt qu'à un effet synergique de coinfection (Zenger *et al.*, 1993).

Les SIDA félines et humains sont des maladies d'importance majeure en médecine vétérinaire et humaine. Les virus FIV et HIV sont présents partout dans le monde sous de nombreux sous-types, ce qui rend la vaccination et le diagnostic dépendants de la région où l'on se trouve, nous le verrons en troisième partie.

Ainsi, le FIV est un lentivirus présentant de nombreuses caractéristiques communes avec le HIV, aussi bien par sa morphologie que par son organisation génomique, même si le nombre de gènes accessoires n'est pas le même. En effet, le gène *ORF-A* présente de multiples rôles, et peut assurer partiellement la fonction des gènes *tat* et *vpr* présents chez le HIV-1. Il y a un mécanisme

d'infection commun à ces virus, qui, malgré une différence de récepteur viral cellulaire, entraîne des symptômes très comparables à ceux rencontrés chez l'homme.

L'étude de l'immunodéficience du chat par le FIV sur le plan expérimental va nous permettre dans un deuxième temps de comprendre sa pathogénie par le biais des inoculations qui ont été effectuées.

II. Les syndromes d'immunodéficience féline et simienne comme modèles d'étude expérimentaux de la pathogénie du SIDA humain

A. Le modèle expérimental du SIDA félin, comparé au SIDA humain

Comprendre les modalités de transmission et les facteurs de risque qui en découlent ont été une priorité à la fois pour l'infection au HIV-1 mais aussi pour le FIV. En effet, il s'agit d'un point-clé afin de contrôler la dissémination de ces virus, comme nous le verrons dans la partie prévention.

1. Modalités de transmission du virus

a) La salive

D'après de nombreuses études épidémiologiques, la morsure est le mode de transmission naturelle le plus courant du FIV entre les chats (Yamamoto *et al.*, 1989 – Pedersen, 1993). Une seule morsure peut suffire expérimentalement à transmettre le FIV dans la plupart des cas (Yamamoto *et al.*, 1989). La transmission du virus par toilettage, ou par léchage des plaies ne peut être exclue, dans la mesure où la transmission expérimentale du virus par ingestion de sang infecté est possible (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004).

Comme la plupart des lentivirus, sauf les oncornavirus (*e.g.* FeLV), le FIV est majoritairement associé aux cellules. Les cellules dans lesquelles on pourra le retrouver en très grande quantité sont les PBMC. Cependant, le virus peut être isolé dans la salive et le plasma des animaux infectés de façon naturelle ou expérimentale, et dans le liquide cébrospinal, mais moins fréquemment que dans les cellules.

Un autre paramètre important pour l'isolement est la présence de symptômes. Le FIV est beaucoup plus difficilement isolable chez les animaux asymptomatiques, tandis que chez les animaux présentant des signes cliniques, surtout au stade terminal de l'infection, on peut rencontrer des charges virales particulièrement élevées. Par exemple, les chats atteints de gingivite ont des niveaux de sécrétion de virus dans la salive très augmentés (Sparger, 1993).

L'intérêt de connaître les charges virales dans les tissus et fluides des individus atteints permet non seulement de mieux connaître la pathogénie, mais à terme permet aussi d'évaluer l'efficacité des vaccins et des interventions thérapeutiques (Matteucci *et al.*, 1993).

Malgré la présence d'anticorps anti-FIV dans la salive des animaux infectés, il a été montré que la salive féline n'inhibe pas le virus *in vitro* (Bendinelli *et al.*, 1995).

Des analyses PCR ont démontré la présence à la fois d'ADN et d'ARN du FIV dans la salive, ce qui suggère que cette dernière contient des cellules infectées ou des débris cellulaires, en plus de contenir des particules virales libres.

Cependant, ces analyses par PCR ont tendance à montrer des quantités de génome viral plus importantes que celles mises en évidence par isolement de virus. Comme la PCR ne démontre que la présence de génome et non de particules virales entières, l'écart entre les résultats d'isolement et de PCR pourrait indiquer qu'une grande proportion du virus présent dans la salive n'est pas infectieux (Matteucci *et al.*, 1993).

Si cette hypothèse était confirmée, elle pourrait expliquer la faible efficacité de transmission du FIV dans la nature (Bendinelli *et al.*, 1995).

Les autres modes de transmission que nous allons voir sont estimés moins efficaces que la morsure.

b) Transmission verticale

La transmission verticale est définie comme la transmission soit *in utero*, soit au moment de la mise-bas, soit dans la période postnatale immédiate *via* l'ingestion de lait ou de colostrum.

1) Transmission verticale *in utero* ou lors de la mise-bas

➤ *Dans les conditions naturelles*

Dans une étude portant sur des femelles infectées naturellement et ayant mis bas, le virus n'a pu être isolé chez aucun des trente chatons. Ceci aurait tendance à montrer qu'il n'y a pas de transmission de la mère à la descendance *in utero* ou lors de la mise-bas (Ueland et Nesse, 1992). Les chatons présentent à la naissance des anticorps dirigés contre le FIV. Ces anticorps deviennent indétectables au bout de quelques mois : il s'agit donc uniquement des anticorps maternels. On devrait s'attendre à une augmentation précoce du taux d'anticorps si les chatons étaient infectés.

➤ *Transmission expérimentale*

Dans une étude de Callanan, un chaton sur huit, dont les mères étaient infectées expérimentalement, présentait une augmentation précoce du taux d'anticorps dirigés contre le FIV (Ueland et Nesse, 1992). Plusieurs explications possibles ont été émises.

Il est vraisemblable que la transmission de l'infection de la mère au petit soit liée à la charge virale circulante dans le plasma et les cellules, comme c'est le cas pour le FeLV et le FeSV.

Une étude chez la femme a montré que la transmission verticale du HIV existe, et son efficacité est plus grande si la mère présente des signes cliniques ou si elle est au premier stade de l'infection. Dans les deux cas, les charges virales sont élevées (Ueland et Nesse, 1992).

Cette hypothèse peut expliquer l'infection du chaton infecté dans l'étude de Callanan, car les mères étaient infectées six semaines avant la mise-bas, donc étaient en gestation au moment de la phase aiguë d'infection. Par ailleurs, puisqu'il s'agit d'infection expérimentale, il est possible que cette mère ait reçu des doses plus élevées qu'en cas d'infection naturelle.

Ainsi, comme ces études ont commencé à le démontrer, la transmission *in utero* naturelle est assez rare, donc semble faiblement contribuer à la diffusion naturelle du virus. En revanche, la transmission verticale expérimentale se produit fréquemment, à un taux qui varie entre 47 et 95 % selon la souche virale, la taille de l'inoculat, et le protocole de l'étude (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

Il est rapporté que pour l'infection par le HIV, les taux de transmission verticale sont également variables, entre 15 et 90 % selon la localisation géographique, la charge virale de la mère, la sévérité de l'infection chez la mère et le mode d'accouchement (césarienne ou mise-bas par les voies naturelles) (Mohlala *et al.*, 2005 - Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

Pour le FIV, nous avons vu que la transmission est plus efficace lorsque les chattes sont infectées pendant la gestation. De la même manière, d'après les travaux de Rouzioux, les femmes enceintes ayant une charge virale élevée sont plus susceptibles de transmettre le virus à leur enfant (Rouzioux *et al.*, 1993).

Ainsi, chez le chat, Sellon et son équipe ont mis en évidence le fait qu'un faible taux de lymphocytes CD4+ (<200 cellules par μ L), une infection des mères qui date de plus de 15 mois et la présence de symptômes d'immunodéficiência chez la mère sont corrélés à une augmentation du pourcentage de transmission du FIV à la portée.

Il est important de noter que l'infection chronique (c'est-à-dire l'infection de la mère qui précède la gestation), qui est la plus fréquemment rencontrée naturellement chez le chat, s'accompagne de taux de transmission très bas, qui s'expliquent par la faible virémie à ce stade de l'infection (Sellon *et al.*, 1994).

La transmission *in utero* au cours des premier et deuxième tiers de gestation est considérée comme rare pour le FIV (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008). Il a été démontré par utilisation de la PCR qu'il y avait un taux d'infection croissant au fil de la gestation, avec aucun animal infecté avant trois semaines, et plus de 60 % des animaux infectés au cours du dernier tiers de gestation.

De la même manière pour le HIV, l'essentiel de la transmission verticale se produit en fin de gestation ou au moment de l'accouchement. (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008). L'enfant est considéré infecté *in utero* si une culture ou une analyse PCR sur prélèvement sanguin est positive au cours des 48 heures précédant l'accouchement.

Le FIV a été isolé dans 40 % des sécrétions vaginales des femelles infectées, au moment du part, ce qui explique la possibilité de transmission par contact muqueux chez les chatons nés par voie naturelle (O'neil *et al.*, 1996).

En conclusion, l'infection naturelle de la mère au chaton *in utero* ou au moment de la mise-bas est possible, mais rare. Elle est, entre autre, dépendante de la charge virale circulante, mais aussi du nombre de LT CD4+, donc du stade d'infection de la mère. Les mères étant au stade aigu ou terminal de l'infection au moment de leur gestation seraient plus sujettes à produire des chatons infectés, mais il est peu probable que ce mode de transmission joue un rôle important dans la dissémination du virus.

➤ *Conséquences sur le fœtus*

L'infection par le FIV provoque un dysfonctionnement immunitaire plus sévère chez le chaton nouveau-né que chez le chat adulte. La progression de la maladie est alors plus rapide et engendre une diminution de la viabilité du petit (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

Les effets délétères de l'infection de la mère par le FIV sur les portées sont des avortements, un retard de croissance intra-utérine voire un arrêt de développement, une naissance prématurée, des chatons morts-nés et un taux augmenté de mortalité néonatale. Par ailleurs, le poids à la naissance des chatons FIV positifs est diminué significativement par rapport à celui de chatons nés de la même portée mais FIV négatifs, qui sont eux-mêmes de poids inférieur à ceux de chatons nés d'une mère saine (O'neil *et al.*, 1996).

Ces effets, notamment sur le poids et la mortalité infantile, sont présents chez l'homme en Afrique. De plus, une augmentation de la fréquence des naissances prématurées est rapportée chez les mères infectées par le HIV (Sellon *et al.*, 1994).

2) Transmission verticale *via* le lait

La transmission de virus par le lait fait aussi partie de la transmission verticale de la mère au chaton. Ce mode de transmission a fait l'objet de recherches. Un cas non publié de chaton infecté dont la mère a été inoculée quatre jours seulement avant la mise-bas suggère que la transmission a eu lieu après la mise-bas.

Une étude a donc été mise en place, à partir de femelles saines ayant mis bas, et ayant été infectées *a posteriori*, pour être certain d'éliminer le risque de transmission *in utero* et lors de la mise-bas. Plus de la moitié des chatons a été infectée à son tour.

Pour explorer les modalités de cette transmission, le FIV a été inoculé par voie orale chez des chatons et une recherche du virus dans le lait des mères infectées a été effectuée. Il en a résulté que le lait de ces mères présente des particules virales, et que les chatons nouveaux-nés sont sensibles à l'infection par le FIV par voie orale.

Le fait que les chatons aient été infectés par voie orale avec des particules virales libres, et que ces virions aient été trouvés dans le lait suggère que le virus dans le lait est infectieux. Ceci n'exclut pas la possibilité que le virus au sein des cellules puisse lui aussi être infectieux pour les chatons (Sellon *et al.*, 1994).

De manière chiffrée, le FIV a été isolé dans 78 % des échantillons de colostrum des femelles infectées, et dans 36 % des échantillons de lait (Sellon *et al.*, 1994). On a donc une infection par la muqueuse buccale ; ainsi, tout comme pour le HIV, il y a un fort risque de transmission de la maladie par ingestion de lait d'une mère infectée.

On peut toutefois se demander s'il n'y a pas une possibilité que la mère ait transmis le virus lors du toilettage des petits, par contact avec la salive infectée, au cours des premiers jours de vie. D'anciennes études épidémiologiques réalisées aux Etats-Unis et au Japon suggèrent que ce mode de transmission est extrêmement inefficace (Ishida *et al.*, 1989 - Yamamoto *et al.*, 1989). Ce faible niveau de contamination par voie horizontale peut être attribué aux faibles quantités de virus infectieux dans la salive des chats infectés, surtout en phase aiguë de l'infection (Yamamoto *et al.*, 1989 - Matteucci *et al.*, 1993). D'autre part, il n'y a aucune preuve de transmission horizontale des chatons infectés par voie orale à leurs mères FIV négatives, malgré leur contact intime et prolongé durant le maternage (Sellon *et al.*, 1994). Cependant, une étude récente a mis en évidence la transmission du virus entre chats adultes sans qu'il y ait eu de traces de bagarres. Il a pu s'agir d'une transmission horizontale par le biais de la salive, dans les gamelles de nourriture ou au cours du toilettage (Addie *et al.*, 2000). Même si ce mode d'infection est censé être assez improbable, il n'y a pas encore d'autre explication pour cette étude.

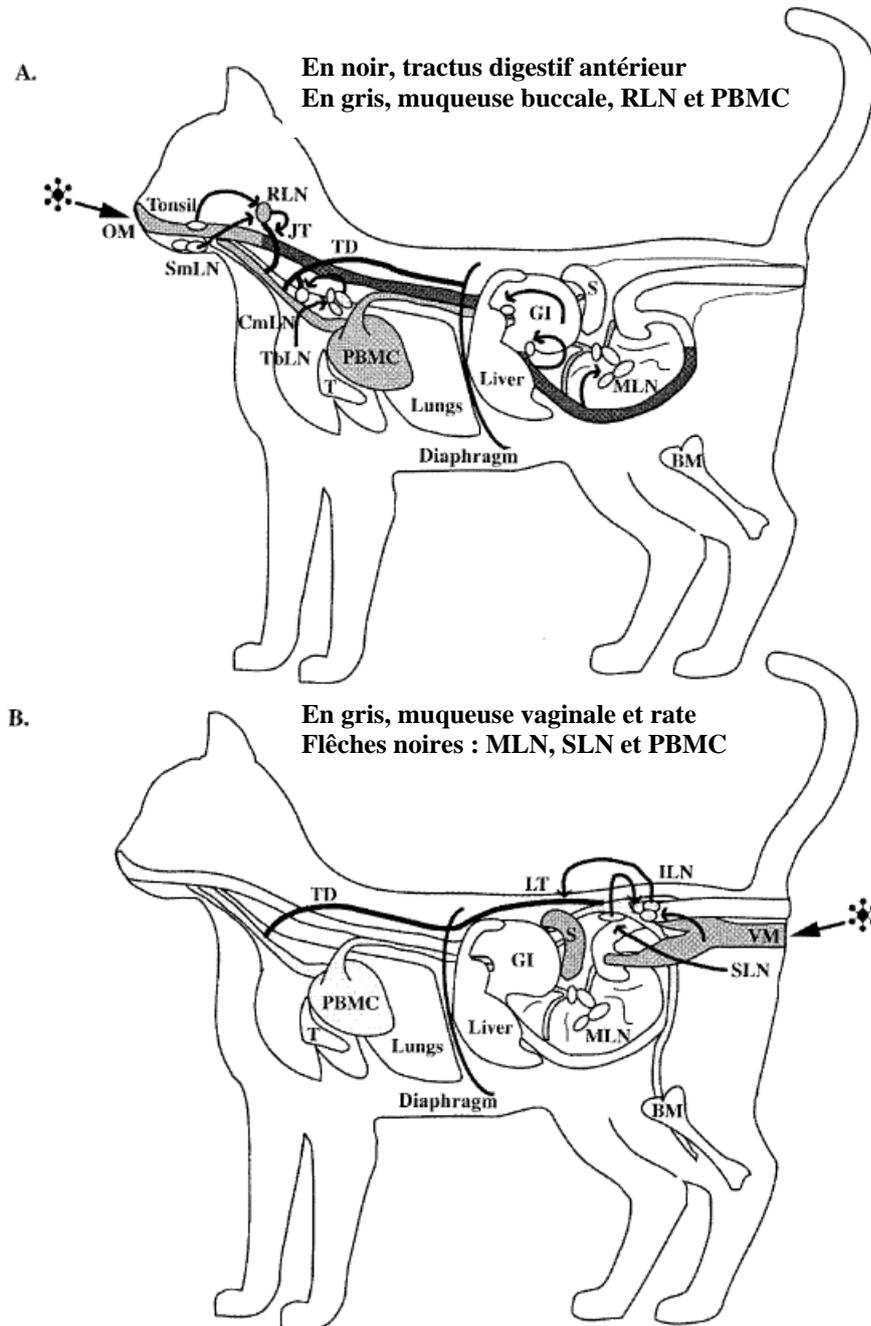
a) Transmissions expérimentales du FIV selon des modes inhabituels

La transmission expérimentale de la maladie chez le chat est facile par voie parentérale, que ce soit avec des particules virales seules ou des cellules infectées.

L'inoculation sous-cutanée s'est révélée être un mode de transmission efficace, même chez les chatons présentant des taux d'anticorps maternels très élevés. Toutefois la scarification de la peau est un traumatisme insuffisant pour permettre l'infection (Bendinelli *et al.*, 1995).

D'après une étude de Hosie, la transmission par voie vénérienne naturelle n'a jamais été clairement démontrée (Bendinelli *et al.*, 1995), et semble somme toute peu courante, malgré la démonstration de la présence de virus infectieux dans le sperme de chats infectés (Levy *et al.*, 2008a). En revanche, la transmission expérimentale par voie vaginale, rectale, et de façon moins efficace, par voie oro-nasale, permet le développement de l'infection par administration de LT infectés ou avec des charges virales importantes (Moench *et al.*, 1993). Ceci permet de créer un modèle intéressant de transmission par les muqueuses, comme c'est le cas pour le HIV, afin de tester des vaccins et leur niveau de protection contre ce mode de transmission (voir figure 17).

Figure 17 : **Organes cibles du FIV à la suite d'infections expérimentales.**
D'après Obert et Hoover, 2002



BM : moelle épinière ; CmLN : NL médiastinal crânial ; SmLN : NL sous-mandibulaire ; JT : tronc jugulaire ; LT : tronc lombaire ; T : thymus ; TblLN : NL trachéobronchiques ; TD : canal thoracique

- La figure A montre les tissus cibles de l'infection expérimentale du FIV par voie oronasale, 1 à 3 jours après exposition, détectés par PCR. Le FIV est majoritairement retrouvé dans le tractus digestif antérieur (GI) (62% des animaux), et/ou dans la muqueuse buccale (OM), les nœuds lymphatiques (NL) rétropharyngiens (RLN) et les PBMC (50% des animaux).

- La figure B montre les tissus cibles de l'infection expérimentale du FIV par voie vaginale, 1 à 3 jours après exposition, détectés par PCR. Le FIV est majoritairement retrouvé dans les tissus de la muqueuse vaginale (VM) et la rate (S) (40% des chats). Ils sont trouvés dans une plus faible proportion au niveau des NL iliaques médiaux (ILN), lombo-sacrés (SLN), et les PBMC (20% des chats). Les flèches montrent le drainage lymphatique des muqueuses aux tissus lymphoïdes du tronc, qui finissent dans la circulation veineuse (PBMC).

Par comparaison, la transmission sexuelle du virus est responsable de 90% des cas d'infections par le HIV-1. Le virus est capable de franchir la barrière des muqueuses génitale, rectale ou buccale, même intactes (Baba *et al.*, 1996). Le risque de transmission est augmenté par des facteurs concomitants tels que l'altération du système immunitaire, la virulence de la souche virale, la présence de lésions cutanées ou des muqueuses ou l'infection par d'autres microorganismes (Cohen *et al.*, 2004).

Avec le dépistage systématique des produits à transfuser, devenu obligatoire en 1985, la transmission du HIV par des transfusions de produits sanguins ou leurs dérivés est exceptionnelle dans les pays développés. Le partage d'aiguilles et d'accessoires contaminés par le HIV représente moins de 2% des nouvelles contaminations mais reste un mode de contamination important dans certaines populations à risque (Coutsinos *et al.*, 2008).

b) Les facteurs de risque de la transmission

L'étude des facteurs de risque de la transmission permet d'éviter d'infecter des individus sains, donc a une importance capitale dans les moyens de prévention par des mesures sanitaires.

➤ *Influence du mode de vie de l'animal*

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que les animaux les plus touchés par l'infection par le FIV sont les chats vivants à l'extérieur. Ayant rappelé que la transmission se faisait majoritairement par morsure, il est logique de penser que les chats les plus susceptibles d'être touchés sont effectivement ceux vivant en extérieur, car ils peuvent exprimer plus facilement des comportements d'agression en vue de protéger leur territoire, et car ils sont en contact avec d'autres chats dont le statut vis-à-vis de la maladie n'est pas connu.

Cette explication a été émise à plusieurs reprises et est dorénavant acceptée. On rencontre des taux d'infection chez ces animaux trois fois plus élevés que chez les chats vivant uniquement en intérieur (Yamamoto *et al.*, 1989). Au Japon, les chats se déplaçant librement à l'extérieur sont très nombreux ; ce qui explique l'incidence bien plus élevée que dans les autres pays, ce que nous avons observé dans le chapitre consacré à l'épidémiologie (Pedersen, 1988).

Une étude aux Etats-Unis a révélé que les taux d'infection semblent plus faibles en grande ville qu'en banlieue ou dans les plus petites villes (Pedersen, 1988).

La prévalence du FIV dans les chatteries closes est faible du fait de la cohabitation pacifique entre les chats (Morailon, 1994).

➤ *Facteurs intrinsèques à l'animal*

Le **sexe** est un facteur épidémiologique majeur dans l'étude de l'infection par le FIV du fait d'une plus grande agressivité territoriale des mâles, notamment non castrés. Ils ont un risque presque trois fois plus élevé d'être infectés que les femelles (Yamamoto *et al.*, 1989 – Morailon, 1994).

La **race** n'est pas un facteur épidémiologique en elle-même, mais du fait d'un mode de vie plus confiné pour les chats de pure race, ceux-ci apparaissent moins touchés par le FIV (Yamamoto *et al.*, 1989).

La prévalence est variable en fonction de l'**âge** de l'animal, avec un maximum entre 2 et 6 ans concernant des chats asymptomatiques, et entre 6 à 14 ou 15 ans pour les chats symptomatiques (Yamamoto *et al.*, 1989 – Moraillon, 1994).

Les chatons et nouveaux-nés infectés présentent une maladie d'une plus grande sévérité et d'une évolution plus rapide que chez l'adulte, lors d'infection expérimentale (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

L'état de **santé** intervient également, car les chats FeLV positifs ont une probabilité quatre fois supérieure d'être infectés par le FIV (Cohen *et al.*, 1990) ; de même, la présence de lésions buccales augmente le pouvoir infectieux de la morsure par un animal FIV positif (Pedersen, 1988).

Après avoir contaminé un individu, le virus va entraîner l'infection de l'hôte, avec une dissémination et une réplication du virus d'une part, et la réponse immunitaire de l'hôte d'autre part. Nous allons voir la physiopathogénie de l'infection dans un premier temps avec les symptômes engendrés, puis nous aborderons la réaction de l'hôte contre le virus dans un deuxième temps.

2. Physiopathogénie de l'infection par le FIV

Afin de pouvoir suivre la progression de l'infection, depuis l'introduction du virus jusqu'à la mort de l'individu, la seule possibilité est d'induire des infections expérimentales. Ceci a été réalisé par de nombreuses équipes de recherche, et a permis de catégoriser précisément les différentes phases de l'infection (voir tableau 6).

Les durées des différentes phases sont seulement indicatives, basées sur l'expérimentation, et ont pour but de pouvoir donner une valeur pronostique à l'animal. Elles sont variables en fonction de la souche virale et de la quantité de virus inoculée.

Chez l'homme, cinq stades cliniques ont été reconnus lors de l'infection par le HIV par le CDC (Ishida et Tomoda, 1990):

- Le stade I ou phase aiguë,
- Le stade II ou phase de portage asymptomatique,
- Le stade III ou phase de lymphadénopathie persistante généralisée,
- Le stade IV ou phase ARC (AIDS-related complex),
- Le stade V ou phase SIDA.

De la même manière, des équipes ont tenté de mettre en évidence l'existence de stades similaires, dans le but de savoir si l'infection par le FIV pouvait être un modèle pertinent de SIDA.

Tableau 6 : : **Les différents stades de l'infection par le FIV**
D'après Moraillon, 2000

Stade	Dénomination	Durée estimée	Evénement signant le début du stade	Remarques
I	Primo-infection	2 mois	Syndrome mononucléosique	Symptômes bien caractérisés dans les formes expérimentales, mais rarement identifiés dans les formes naturelles
II	Portage asymptomatique	5 à 10 ans et plus	Retour à l'état asymptomatique	Séropositif et potentiellement contagieux
III	LPG	Quelques mois ou années	Apparition de la LPG	Stade rarement identifié par le clinicien
IV	Pré-SIDA ou ARC	Quelques mois ou années	Infections bactériennes et signes généraux	Stades IV et V assez difficiles à distinguer en pratique Aggravation progressive du tableau clinique
V	SIDA	1 à 6 mois	Infections opportunistes et signes généraux graves	

Pour la plupart des chats infectés par le FIV, les premiers stades de l'infection passent inaperçus par les propriétaires. Si une lymphadénopathie est détectée ou si une infection se déclenche, il se peut que le chat soit amené chez un vétérinaire. Mais c'est généralement à partir du stade IV que les chats atteints de FIV sont détectés, stade pour lequel on constate l'apparition d'infections secondaires ou opportunistes, associées à des signes généraux.

a) Phase aiguë de l'infection

La première phase de l'infection est la phase aiguë transitoire, ou stade I. Après l'entrée du virus, les cellules du système des phagocytes mononuclées (SPM) sont infectées, avec une intégration du virus dans le génome hôte, conduisant à une infection persistante.

Le FIV se réplique rapidement dans les cellules dendritiques, les macrophages et les LT CD4+, ce qui permet la libération de nouvelles particules virales. Un syndrome mononucléosique (dont les signes sont : de la fièvre, une pharyngite, et des lymphadénopathies, le tout accompagné d'une lymphocytose avec lymphocytes atypiques) se développe trois à dix jours après la contamination, mais peut varier en fonction de l'âge de l'animal, de la présence de maladies concomitantes, de la souche du virus et de sa virulence (Callanan *et al.*, 1992b - Diehl *et al.*, 1995, 1996).

L'ensemble des signes cliniques rencontrés à ce stade sont : de la fièvre, une lymphadénopathie généralisée, de l'anorexie, une dépression, de la diarrhée et une conjonctivite

(Pedersen, 1993 - Diehl *et al.*, 1995, 1996). Tous ces signes peuvent varier en intensité selon les individus et ne sont pas présents systématiquement.

La fièvre, très souvent associée à une neutropénie, apparaît dans les quatre à cinq semaines suivant l'infection, puis disparaît en quelques jours, tandis que la neutropénie peut persister une à neuf semaines (Yamamoto *et al.*, 1988).

La lymphadénopathie généralisée, signe constant de l'infection aiguë par le FIV, se développe en trois à huit semaines après l'infection, et persiste de deux à neuf mois avant de rétrocéder (Yamamoto *et al.*, 1988). Il convient de faire le diagnostic différentiel avec un lymphome lorsque la lymphadénopathie est sévère. Le virus se réplique rapidement lors de cette phase, et est alors facilement isolable à partir du sang ou d'organes des chats infectés (Pedersen, 1993 - Diehl *et al.*, 1995, 1996).

La mortalité est faible à ce stade de l'infection, elle est inférieure à 10% des chats en phase aiguë (Shelton, 1991). Toutefois, si l'animal est coinfecté par le FeLV, la mortalité peut s'élever à 50 % (Pedersen *et al.*, 1990).

b) Phase de portage asymptomatique

Le stade II correspond à une longue période, qui dure en moyenne 5 ans mais qui peut durer plus de 10 ans chez certains chats. Elle est caractérisée par une forte réponse immunitaire, qui engendre un contrôle de la réplication virale. De nombreux chats sont totalement asymptomatiques durant toute cette période. Certains peuvent toutefois présenter un à plusieurs symptômes non spécifiques. L'animal est alors séropositif, asymptomatique, mais le virus peut être isolé à partir du sang à tout moment (Yamamoto *et al.*, 1988).

La phase clinique succède à la phase de séropositivité asymptomatique. Le tableau clinique est caractérisé par un état d'immunodépression qui s'exprime par des infections à répétitions auxquelles vont s'ajouter, avec le temps, des signes généraux de gravité croissante (Morailon, 2000).

c) Phase de lymphadénopathie persistante généralisée

Une LPG ou stade III, comparable à celle observée dans l'infection par le HIV, n'est pas toujours présente chez le chat.

Un stade comprenant des symptômes frustrés tels que des épisodes récurrents d'hyperthermie, une perte de poids, une perte d'appétit, une leucopénie et de l'anémie chez des chats présentant une lymphadénopathie généralisée, mais sans signes évidents d'infections secondaires ou opportunistes, peuvent être considérés comme appartenant au stade LPG (Egberink et Horzinek, 1992).

Ce stade est rarement détecté par le clinicien lors d'infection naturelle.

d) Phase ARC

Le stade IV, pré-SIDA ou phase d'ARC, est annoncé par l'apparition d'infections chroniques à germes pathogènes associées à des signes généraux. Les infections secondaires chroniques se localisent souvent à la bouche, sous forme de gingivites et de stomatites persistantes, à l'appareil respiratoire ou oculaire, sous forme de rhinites et de conjonctivites récidivantes, ou à la peau, sous forme d'abcès difficiles à traiter (Yamamoto *et al.*, 1989 - Morailon, 1994, 2000)

La plupart des chats sont probablement conduits chez le vétérinaire au stade des infections secondaires chroniques. Ces symptômes s'aggravent au fil des mois et des années, reflétant l'état d'immunodépression des animaux infectés (Egberink et Horzinek, 1992).

e) Phase SIDA

Si l'animal survit à la phase de pré-SIDA, il entre en stade V ou stade SIDA. Le système immunitaire est progressivement amoindri. Ceci se caractérise par la survenue d'infections à germes opportunistes associées à des signes généraux graves et/ou une maladie neurologique.

Comme bien souvent les germes en cause dans les infections ne sont pas recherchés de prime abord par les cliniciens, on ne sait pas s'il s'agit d'infections secondaires ou opportunistes. Ainsi, les phases IV et V sont rarement distinguées, et on parle alors de chats ayant atteint le stade des infections chroniques. Une grande proportion des chats infectés développant ces infections opportunistes chroniques va devenir résistante aux traitements antibiotiques et finalement mourir (Egberink et Horzinek, 1992).

Un certain nombre d'infections opportunistes compliquant la maladie ont été répertoriées (voir tableau 7).

Tableau 7 : **Les agents opportunistes rencontrés en phase SIDA chez le chat infecté par le FIV**

D'après Shelton, 1991 - Egberink et Horzinek, 1992

VIRUS	Cowpox virus Calicivirus félin FeLV Herpèsvirus félin Péritonite Infectieuse Féline (PIF)	Tropisme cutané Tropisme buccal/respiratoire Tropisme respiratoire/oculaire Atteinte systémique
BACTERIES	<i>Pseudomonas</i> <i>Streptococcus canis</i> Mycobactéries atypiques	Tropisme cutané (abcès) Tropisme cutané/auriculaire Tropisme cutané (abcès)
PARASITES	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Demodex cati</i> <i>Notoedres cati</i> <i>Haemobartonella felis</i> <i>Isospora felis</i> <i>Otodectes cynotis</i>	Tropisme digestif /nerveux Tropisme nerveux Tropisme cutané/auriculaire Tropisme cutané/auriculaire Atteinte systémique Tropisme digestif Tropisme cutané/auriculaire
CHAMPIGNONS	<i>Candida albicans</i> <i>Trichophyton / Microsporium spp.</i>	Tropisme buccal/digestif Tropisme cutané

On constate souvent un amaigrissement prononcé de l'animal avec une perte de poids pouvant dépasser 20 %. Les signes généraux graves sont la fièvre, une léthargie, de l'anorexie, et des maladies d'évolution chronique (détaillées plus loin), une atrophie des tissus lymphoïdes, très souvent accompagnés d'anémie et de leucopénie. La mort de l'animal survient en quelques mois (Moraillon, 2000).

A ce stade, près de 5 % des chats atteints peuvent présenter des troubles nerveux, reflétant majoritairement une atteinte corticale (Yamamoto *et al.*, 1989). Les signes cliniques rencontrés sont : de la démence, des comportements anormaux, des convulsions, des paralysies, un nystagmus, une anisocorie, des troubles du sommeil (Dow *et al.*, 1992 - Phillips *et al.*, 1994).

Ce stade se caractérise aussi par la présence d'atteintes oculaires de type inflammatoire chez certains individus : des uvéites majoritairement antérieures (Callanan *et al.*, 1992b), des conjonctivites (Yamamoto *et al.*, 1989) et de l'anisocorie (Phillips *et al.*, 1994) ont été décrites.

Enfin, c'est aussi à ce stade que l'on rencontre des processus néoplasiques chez près de 10 % des chats infectés. Ceux-ci comprennent les lymphomes, les tumeurs myéloïdes, les sarcomes et certains carcinomes (Hutson *et al.*, 1991 – Pedersen, 1993). Il est admis que le développement de ces tumeurs est majoritairement lié à l'immunodépression engendrée par la maladie, puisque le FIV n'est pas un virus oncogène. Toutefois, la présence concomitante du FeLV est fréquente, cet agent étant hautement oncogène.

f) Symptômes observés et incidence

Les signes cliniques rencontrés à partir du stade IV sont par ordre de fréquence décroissant et de localisation :

- 50 % à 56 % des symptômes concernent la bouche sous forme de gingivites, stomatites ou périodontites, présentes parfois depuis plusieurs années (Yamamoto *et al.*, 1989 - Egberink et Horzinek, 1992 – Moraillon, 1994, 2000);
- 40 % des animaux présentent un amaigrissement (Egberink et Horzinek, 1992 – Moraillon, 1994);
- 25 à 34% des symptômes concernent l'appareil respiratoire ou l'œil, et s'expriment sous forme de rhinites ou de conjonctivites persistantes ou récidivantes (Yamamoto *et al.*, 1989 – Shelton, 1991 - Egberink et Horzinek, 1992);
- 20 % des animaux sont cachectiques (Egberink et Horzinek, 1992);
- 10, 19 ou 25 %, selon les études, présentent une diarrhée chronique (Moraillon, 1994 - Yamamoto *et al.*, 1989 - Papasouliotis *et al.*, 1998);
- 10 à 15 % des symptômes concernent la peau et le tissu sous-cutané avec des abcès ou des dermatites à répétition. Les lésions cutanées sont dues en général à des staphylocoques et les abcès à des bactéries aérobies ou anaérobies, hôtes habituels de la cavité buccale des chats (Shelton, 1991 - Egberink et Horzinek, 1992).
- 10 % des chats séropositifs sont porteurs de cancers (Moraillon, 1994, 2000);
- 5 % des chats FIV positifs présentent une maladie neurologique, encore mal définie, avec une atteinte corticale et sous-corticale se manifestant entre autre par des troubles du comportement (Shelton, 1991).
- 2 % des chats infectés ont des dysfonctionnements immunitaires (anémies auto-immunes, arthrites et thrombocytopenies) (Moraillon, 1994, 2000).

Les anomalies hématologiques rencontrées sont:

- Une anémie (30 à 42%) (Yamamoto *et al.*, 1989 – Moraillon, 1994);
- Une leucopénie (30%) (Egberink et Horzinek, 1992 – Moraillon, 1994), associée à une neutropénie dans 22% des cas, et/ou à une lymphopénie dans 53% des cas (Yamamoto *et al.*, 1989).

Une autre classification des phases de l'infection par le FIV a été proposée. Il s'agit cette fois de regrouper de manière plus globale la progression de la maladie en trois parties : phase aiguë (transitoire), phase asymptomatique et phase SIDA-like (ou terminale) (English *et al.*, 1994 - Buckhard et Hoover, 1998).

g) Comparaison avec les symptômes observés lors des différentes phases du SIDA humain

Cette classification en cinq stades a été créée initialement pour l'infection de l'homme par le HIV-1. Elle présente de nombreuses similitudes avec celle du chat.

1) Phase aiguë

Il est rapporté que la phase initiale de l'infection par le HIV se développe entre 6 et 56 jours après exposition, et dure de 3 à 14 jours (Yamamoto *et al.*, 1988).

L'incidence des primo-infections symptomatiques est difficile à évaluer ; variant de 53 à 90 %, elles se manifesteraient par des épisodes fébriles et des symptômes variables, peu spécifiques, de l'asthénie, un erythème maculaire sur le tronc, des myalgies, des céphalées, une pharyngite, des adénopathies, des arthralgies, des nausées, des diarrhées, des sueurs nocturnes (Brette *et al.*, 2007). L'association syndrome pseudogrippal, éruption cutanée et ulcérations cutanéomuqueuses est toutefois très évocatrice du diagnostic de primo-infection. Des adénopathies superficielles apparaissent dans plus de 50 % des cas lors de la deuxième semaine d'évolution en même temps que disparaît le syndrome pseudogrippal ; elles régressent en plusieurs semaines, voire plusieurs mois ou années. Les manifestations digestives sont plus spécifiques car a priori absentes des syndromes mononucléosiques (Brette *et al.*, 2007).

2) Phase de portage asymptomatique

Les patients récupèrent généralement après la phase aiguë, sans complications, et apparaissent cliniquement normaux pendant plusieurs mois à plusieurs années (Yamamoto *et al.*, 1988). Cette période de latence dure en moyenne 10 ans, mais peut varier de 18 mois à 15 ans (Brette *et al.*, 2007).

Une étude a montré que près de 5 % des individus atteints du HIV-1 restent asymptomatiques pendant de nombreuses années, avec un taux stable de LT CD4+ (Rinaldo *et al.*, 1995). Rinaldo et ses collègues (1995) ont démontré que ces individus, n'ayant pas évolué au stade clinique d'immunodéficience, présentent une activité des LT mémoire significativement plus grande que ceux qui ont évolué en SIDA.

Les sujets sont séropositifs et peuvent transmettre le virus.

3) Phase de LPG

Le portage asymptomatique est suivi d'une LPG, sans autre signe clinique, pendant plusieurs années.

4) Phase ARC

La phase ARC est caractérisée par de la fatigue, une lymphadénopathie, des sueurs nocturnes, une atteinte de la cavité buccale, une atteinte cutanée et/ou des troubles digestifs (Ishida et Tomoda, 1990).

5) Phase de SIDA

La phase de SIDA est marquée par des signes ressemblant à ceux de la phase aiguë, à savoir de la fièvre, de la transpiration, une lymphadénopathie généralisée, des malaises, et des

douleurs des muscles et des articulations, auxquels s'ajoute un amaigrissement marqué, de l'anémie et des maladies d'évolution chronique (Yamamoto *et al.*, 1988). Les agents opportunistes se développant du fait de l'immunodépression sont figurés dans le tableau 8, et deviennent responsables de la présentation clinique.

De nombreuses autres classifications ont été établies. Certaines sont basées sur un score clinique (voir figure 18); d'autres utilisent un décompte des LT CD4+ afin d'évaluer l'état d'immunodéficience, et classent les patients en fonction de la tranche à laquelle ils appartiennent.

Tableau 8 : **Agents opportunistes rencontrés en phase SIDA chez l'homme infecté par le HIV**

D'après Kaplan *et al.*, 2009

VIRUS	Cytomegalovirus <i>Herpesvirus hominis (simplex)</i> <i>Herpesvirus hominis 8</i> , associé au syndrome de Kaposi <i>JC Virus</i> , associé à la leucoencéphalopathie Papillomavirus humain, agent de dysplasie cervicale Varicella-zoster virus Virus de l'hépatite B Virus de l'hépatite C
BACTERIES	<i>Bartonella quintana</i> <i>Bartonella henselae</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PARASITES	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Isospora belli</i> <i>Leishmania infantum</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> (ancien <i>Pneumocystis carinii</i>) <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> , associé à la maladie de Chagas
CHAMPIGNONS	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium marneffeii</i>

Figure 18 : Révision du système de classification du HIV du Centre Médical.

D'après MacCain *et al.*, 1998

0-9 Asymptomatique : Symptôme physique pouvant être attribué à une infection par le HIV, mais n'ayant pas d'impact clinique en soi		
0 = Aucun historique de symptômes 5 = Fatigue mineure (moins de 25% de réduction de l'activité normale) 9 = Plus sévère que de simples atteintes respiratoires supérieures		
10-19 Symptômes mineurs : Symptômes limités, mais cliniquement significatifs, qui n'appartiennent pas à la liste suivante, à savoir : LPG, candidose orale ou vulvovaginale, infections ou éruptions de la peau ou des phanères, diarrhée épisodique, fatigue avec 25 à 50% de réduction de l'activité normale, dysplasie cervicale (degré 1-2)		
20-29 Symptômes majeurs : Symptômes physiques graves, n'appartenant pas aux critères SIDA, incluant les critères suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> - Leucoplasie orale chevelue - Septicémie à Salmonella (une seule fois) - Bactériémie à Pneumococcus - Bactériémie à H.influenza - Perte de poids > 10% du poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Suées nocturnes > 30 jours - Fièvre > 30 jours - Diarrhée > 30 jours - Fatigue > 30 jours - Purpura thrombocytopénique idiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie inflammatoire du bassin - Dysplasie cervicale (degré 3) - Neuropathie périphérique - Herpès zoster
20 = 2 épisodes de symptômes ou moins 25 = Episodes de symptômes majeurs récurrents 29 = Des épisodes de symptômes majeurs, multiples et/ou chroniques		
30-39 SIDA : n'importe quel indicateur de SIDA, incluant les critères suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> - Candidiose oesophagienne ou pulmonaire - Coccidiomycose (disséminée [ds] ou extrapulmonaire [ep]) - Cryptococcose (ep) - Cryptosporidiose intestinale chronique - Cytomegalovirus (pas du foie, de la rate ou des nœuds lymphatique) - Encéphalopathie (démence) - Histoplasmosse (ds, ep) 	<ul style="list-style-type: none"> - Herpès simplex (chronique, oesophagien, pulmonaire) - Isosporose intestinale chronique - M. tuberculosis, tous sites - Pneumonie à Pneumocystis carinii - Pneumonie récurrente - Leucoencéphalopathie multifocale progressive - Septicémie à Salmonella récurrente - Toxoplasmosse encéphalique - Syndrome de dépérissement 	
30 = 2 critères SIDA épisodiques ou moins, et/ou des signes de sévérité moindre 35 = Des signes indiquant une récurrence 39 = Infections opportunistes multiples et/ou chroniques		

Indépendamment de la classification du CDC et du statut immunitaire, on obtient un score numérique entre 0 et 39 pour catégoriser les patients. Il faut commencer par les catégoriser en stades majeurs : Asymptomatique, Symptômes mineurs, Symptômes majeurs, ou SIDA. Ensuite, il faut assigner un score pour désigner la sévérité de la symptomatologie.

3. La réponse immunitaire vis-à-vis du FIV et du HIV

Abordons maintenant l'infection du côté de l'hôte, c'est-à-dire sa réponse à l'infection virale, en commençant par étudier au cours du temps la virémie, puis la réponse humorale, et enfin la réponse cellulaire.

Le fait que les humains et les chats puissent être infectés respectivement par le HIV et le FIV pendant de longues périodes sans présenter de signes cliniques suggère qu'une immunité, qui se met en place naturellement, est capable d'inhiber le développement de l'infection virale. En particulier il a été montré que l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle majeur en détruisant les cellules infectées par le virus (Song *et al.*, 1992), et en supprimant la réplication virale (Walker *et al.*, 1986).

Comprendre comment fonctionne cette immunité et par quels moyens elle est déjouée en phase terminale de l'infection est un enjeu majeur pour créer des vaccins et des traitements efficaces.

a) Evolution de la virémie au cours de l'infection

La pathogénie de l'infection par le FIV n'est pas complètement comprise. Malgré la production d'anticorps neutralisants et d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire, une infection latente s'installe. Les premières cibles de l'infection sont les lymphocytes, mais dès la phase aiguë, une infection marquée des macrophages a lieu.

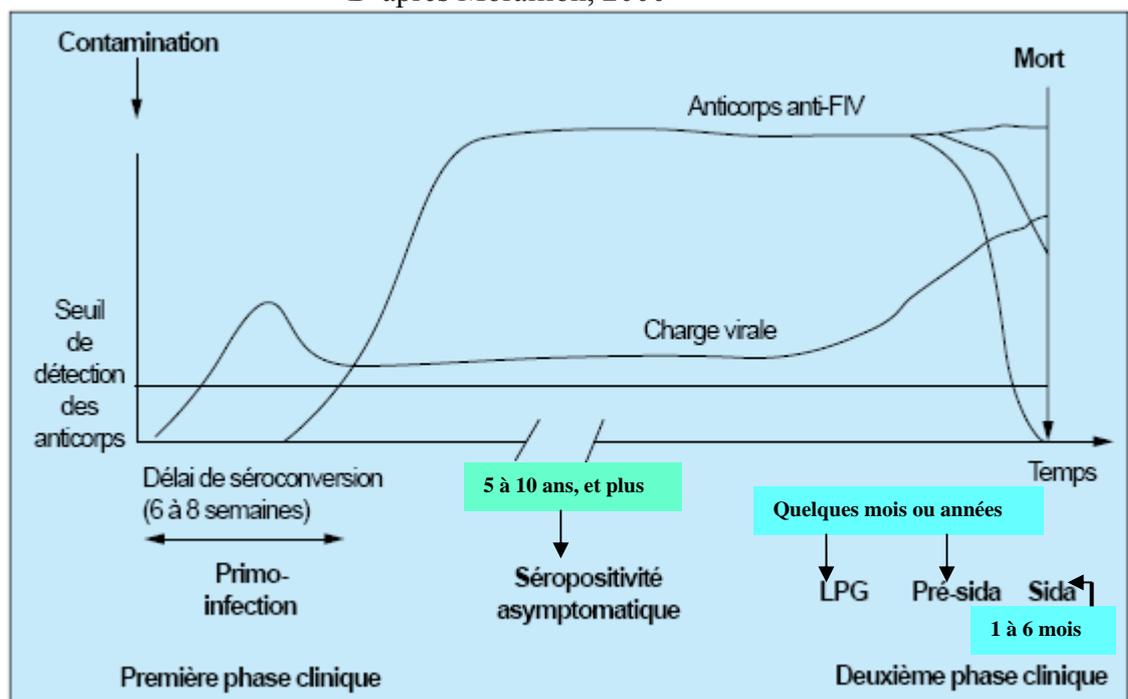
Expérimentalement, la quantité de virus inoculée influence le moment de l'apparition de la virémie et la production d'anticorps (Yamamoto *et al.*, 1988). Le virus peut être isolé des lymphocytes au plus tôt entre 10 et 14 jours après l'infection. La virémie augmente rapidement jusqu'au jour 21 puis augmente plus lentement, le pic ayant lieu entre les semaines sept et huit, puis elle diminue (voir figure 19).

Dans la phase terminale, lorsque le nombre de LT CD4+ décroît rapidement, il y a une nouvelle augmentation de la charge virale sanguine, associée à l'apparition d'infections secondaires et opportunistes.

L'ADN proviral peut être détecté par PCR dans les lymphocytes du sang périphérique dès cinq jours post-infection, et dans de nombreux organes après 10 jours suivant l'infection (Hartmann, 1998).

Figure 19 : **Evolution des paramètres biologiques au cours de l'infection par le FIV**

D'après Moraillon, 2000



b) La réponse humorale physiologique

Les anticorps dirigés contre le FIV, et détectables par méthode ELISA, sont produits dès deux semaines post infection, et peuvent persister tout au long de la maladie (Yamamoto *et al.*, 1988) (voir figure 19).

Les travaux d' Egberink ont montré que les anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe apparaissent en premier, très rapidement suivis des anticorps dirigés contre les protéines du core (Egberink *et al.*, 1992).

Fevereiro a prouvé que ces anticorps apparaissent dans le plasma aux environs du pic de virémie, et notamment des anticorps neutralisants (Fevereiro *et al.*, 1991).

Le taux global d'anticorps augmente très rapidement jusqu'à atteindre un plateau, qui reste relativement constant pendant les 7 à 15 mois qui suivent (Yamamoto *et al.*, 1988).

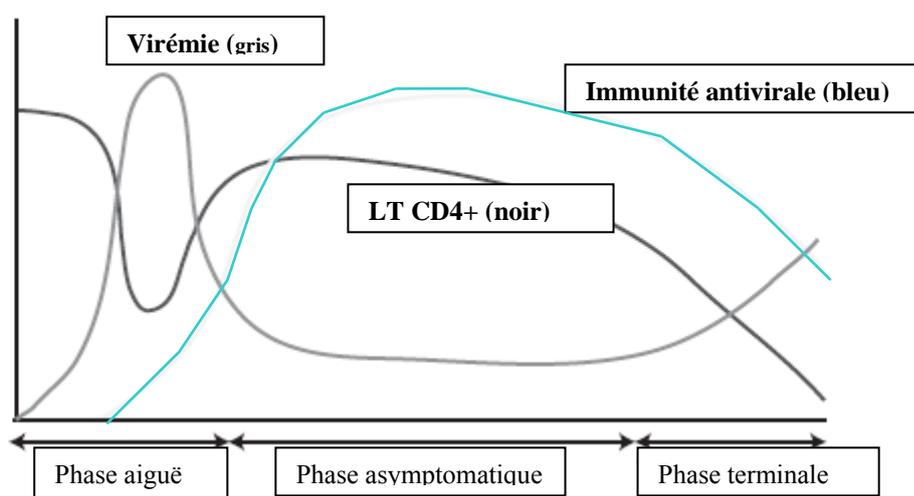
Malgré cette réponse immunitaire significative, la production d'anticorps n'apparaît pas suffisante pour arrêter la réplication virale. Le taux d'anticorps et la présence d'anticorps neutralisants n'est pas corrélée à la protection chez les chats infectés de manière naturelle et expérimentale, et chez les chats vaccinés.

Les taux d'anticorps dirigés contre le FIV des chats dont la maladie évolue rapidement, et ceux des chats qui survivent longtemps ne présentent pas de différence significative (Diehl *et al.*, 1996).

Une diminution de la charge virale plasmatique avec l'apparition d'une réponse immunitaire spécifique marque le début de la phase asymptomatique (voir figure 20).

Il a été observé que le moment de la diminution des anticorps anti-p24 correspond à la réapparition des symptômes, ce qui constitue une preuve de l'efficacité de ces anticorps (Matsuo *et al.*, 1992).

Figure 20 : **Immunité et virémie au cours de l'infection par le FIV**
D'après Dunham et Graham, 2008.



Cette figure démontre l'efficacité de l'immunité antivirale spécifique, qui diminue la virémie et permet l'apparition de la phase asymptomatique. Mais au fur et à mesure du déclin du nombre de LT CD4+, cette immunité s'effondre, et la virémie augmente, avec réapparition de symptômes.

c) Causes de l'échec de la réponse humorale

Après avoir vu que l'hôte produit une réponse humorale très forte, étudions les raisons majeures de l'échec de cette immunité.

1) Régions variables et épitopes

Une première cause de l'échec de la réponse humorale, et notamment des anticorps neutralisants, est le fait que le FIV, tout comme le HIV, est majoritairement associé à des cellules (Matsuo *et al.*, 1992).

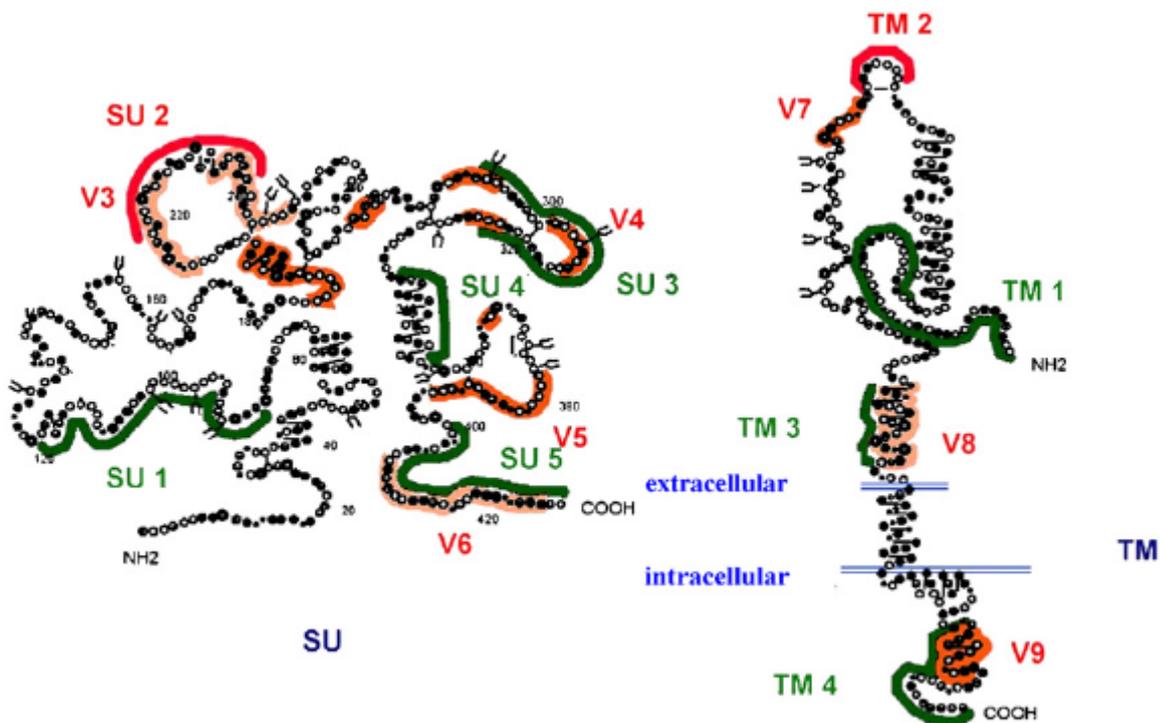
Les épitopes reconnus par le système immunitaire ont été décrits à la fois dans la région Env (au niveau de la glycoprotéine de surface SU, mais aussi la transmembranaire TM) et dans la région Gag (des épitopes B et T dans la capsid, des épitopes B dans la matrice et la nucléoprotéine). En particulier, des épitopes immunodominants, linéaires, reconnus par les sérums dérivés de la majorité des chats infectés naturellement par le FIV, ont été localisés dans les domaines SU2 et TM2 (Matsuo *et al.*, 1992 - Lombardi *et al.*, 1993 - Pancino *et al.*, 1993a - Lecollinet et Richardson, 2008) (voir figure 21). Le domaine SU2 est trouvé dans une région hautement variable (V3) de la glycoprotéine SU, et étant donné que les épitopes B de cette région sont reconnus par des anticorps neutralisants (Lombardi *et al.*, 1993 – Richardson *et al.*, 1996), il est probable que la réponse humorale sélectionne positivement des variations dans cette région.

En revanche, de façon paradoxale, le domaine TM2 est hautement conservé au sein des isolats du FIV et est immunodominant. Ceci suggère que la réponse humorale dirigée contre cette région n'engendre pas de protection. En effet, des substitutions d'acides aminés dans cette région ont montré que lorsque l'immunogénicité de ce domaine diminuait, la protection par la réponse humorale était meilleure. Ceci laisse entendre que cette région doit agir comme un leurre en détournant la réponse humorale, tandis que lorsqu'elle est moins immunogénique, les anticorps peuvent se diriger vers les régions plus vulnérables de Env (Broche-Pierre *et al.*, 2005).

Il existe de nettes similitudes dans les positions des épitopes entre le FIV et le HIV-1, malgré une absence d'homologie dans la séquence d'acides aminés. L'organisation tridimensionnelle a été conservée par l'évolution, malgré une structure primaire qui a vraisemblablement évolué du fait des erreurs au cours de l'activité des polymérases virales. Toutefois, l'identification des cibles communes des anticorps s'avère utile pour produire des vaccins dans les deux cas (Pancino *et al.*, 1993a). En effet, on retrouve que dans le HIV-1, une grande proportion des anticorps neutralisants reconnaît des épitopes linéaires situés eux aussi dans la région variable V3 de la sous-unité SU.

L'échec de la réponse immunitaire lié à la variabilité de ces zones présente toutefois une exception. Une étude récente de l'équipe de Walker, par le biais de prélèvements de sérum d'environ 1800 individus infectés par le HIV-1, a démontré que certains de ces individus développent au fil du temps des anticorps présentant une large activité de neutralisation *in vitro* envers de nombreuses souches virales hormis celles de sous-types B. Ces anticorps définissent des épitopes cibles critiques pour le développement de nouveaux vaccins. Deux de ces anticorps ont été étudiés, et leur cible a été localisée dans une partie des domaines V2 et V3 relativement conservée. Il ne s'agit que de la première découverte d'une telle cible en utilisant cette méthode, ce qui nourrit l'espoir d'en trouver de nouvelles. Des vaccins induisant des anticorps dirigés contre ces cibles seront à l'étude dans les années à venir (Walker *et al.*, 2009).

Figure 21 : Cartographie des régions variables du FIV et de certains épitopes immunodominants dans les glycoprotéines SU et TM, reconnus par la réponse humorale. D'après Lecollinet et Richardson, 2008



Neuf régions variables sont décrites : deux sont dans la région leader, qui est absente dans la glycoprotéine Env mature, quatre sont dans la glycoprotéine SU (V3-V6) et trois dans la glycoprotéine TM (V7-V9).

2) Accessibilité des épitopes du FIV et du HIV

Les anticorps induits par ces épitopes linéaires des lymphocytes B reconnaissent généralement les glycoprotéines d'enveloppe dans certaines conditions qui modifient leur structure quaternaire (cellules fixées ou utilisation de détergents). Toutefois, ces mêmes anticorps ne se fixent que peu ou pas du tout au complexe oligomérique d'enveloppe qui se forme à la surface des cellules infectées. On peut en déduire que la plupart de ces épitopes sont peu exposés sur la forme oligomérique des glycoprotéines d'enveloppe. L'induction en grande quantité des anticorps dirigés contre ces épitopes doit résulter de la réponse humorale contre les monomères d'enveloppe libérés par les cellules infectées.

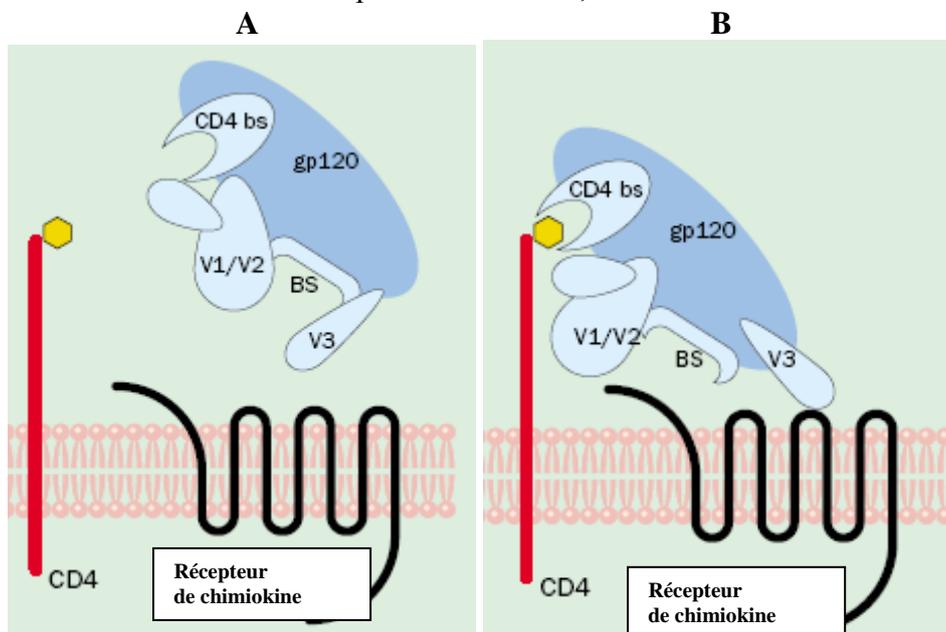
L'inaccessibilité des épitopes linéaires sur les oligomères d'enveloppe à la surface des virions peut expliquer l'échec des anticorps à neutraliser le pouvoir infectieux du virus.

En conclusion, la plupart des épitopes linéaires des lymphocytes B de l'enveloppe du FIV reconnus durant l'infection naturelle sont inaccessibles sur les glycoprotéines d'enveloppe fonctionnelles. Ces épitopes ne contribuent donc pas à la neutralisation virale. De plus, les anticorps dirigés contre le domaine SU2, le seul domaine contenant des épitopes linéaires sensibles aux anticorps neutralisants, ne constituent qu'une faible partie de l'activité de neutralisation dans le sérum des chats infectés. Ces résultats suggèrent que les épitopes linéaires reconnus par les lymphocytes B ne peuvent pas jouer un rôle majeur dans la protection au cours de l'infection (Richardson *et al.*, 1996 – Moore et Ho, 1992).

Des conclusions similaires sont rapportées pour le HIV (voir figure 22). En effet, la structure tridimensionnelle de la gp120 permet de comprendre pour quelles raisons la neutralisation est difficile. La protéine de l'enveloppe est un trimère d'hétérodimères gp120–

gp41. Ce trimère est maintenu par des interactions impliquant des régions conservées de la gp120 qui ne sont pas exposées à la surface des virions (Coutsinos *et al.*, 2008). Des boucles hypervariables masquent les sites critiques de l'attachement au récepteur/corécepteur cellulaire (Garber *et al.*, 2004). De plus, les protéines de ces boucles sont fortement glycosylées, ce qui a tendance à masquer davantage les épitopes. Des informations sur la structure tridimensionnelle des glycoprotéines de l'enveloppe devraient aider à trouver des moyens pour stabiliser ces structures, dans le cadre de vaccins, dans des conformations qui, par exemple exposent le site de liaison au récepteur à chimiokines. Un petit nombre d'anticorps monoclonaux neutralisants à large spectre ont été identifiés (b12, 2G12, 2F5, 4E10 et 447- 52D). Ces anticorps, isolés de patients infectés par le HIV-1, ont montré leur capacité à neutraliser un nombre élevé d'isolats primaires, eux mêmes issus de différents groupes viraux. Plusieurs études suggèrent que l'activité de ces anticorps neutralisants pourrait être corrélée avec leur capacité à reconnaître les épitopes fonctionnels des protéines de l'enveloppe impliqués dans l'attachement au récepteur cellulaire et dans la fusion membranaire (Moore *et al.*, 2006).

Figure 22 : **La structure des protéines d'enveloppe du HIV permet la résistance aux anticorps neutralisants**
D'après Garber *et al.*, 2004



A : Il y a occlusion du site de fixation (Binding site : BS) du corécepteur de chimiokine par les boucles hypervariables (V1,V2,V3) en l'absence d'interaction de CD4 avec son site de fixation (CD4 bs).

B : Des changements conformationnels de gp120 après la fixation de CD4 exposent le site de fixation du corécepteur de chimiokine.

d) La réponse cellulaire au cours de l'infection par le FIV

Bien que les réponses humorale et cellulaire soient stimulées en même temps, les étudier séparément permet de mieux comprendre le rôle de chacun des effecteurs. La réponse cellulaire va être abordée en voyant les types de cellules engagées dans l'immunité, les causes de la diminution de la population des LT CD4+, et la diminution de l'efficacité de l'immunité au cours du temps.

Le passage de la phase aiguë, virémique, à la phase asymptomatique s'accompagne du développement d'une immunité partielle. Les LT CD8+ augmentent rapidement (dès 5 semaines) et persistent tout au long de cette phase asymptomatique (Song *et al.*, 1992). De plus, ces LT

CD8+ peuvent agir par d'autres moyens que leur cytotoxicité, que nous allons voir ci-dessous (Flynn *et al.*, 2002).

Au pic de virémie, le nombre de LT CD4+ diminue très nettement (voir figure 23) ; une légère augmentation sera observée par la suite. Pendant la phase asymptomatique, les LT CD4+ déclinent lentement, tandis que la diminution est accélérée au stade terminal du SIDA.

Les réponses des LT CD4+ sont fortes durant les stades précoces de l'infection par le FIV mais déclinent lors d'infections à long-terme (Liang *et al.*, 2000). Il est rapporté que des anticorps neutralisants dirigés contre le FIV apparaissent peu après les LT CD8+ et participent à la lutte contre l'infection en empêchant la fixation du virus aux nouvelles cellules cibles (Paillot *et al.*, 2005). Toutefois, la réponse immunitaire spécifique ne permet généralement pas l'élimination du virus et la phase aiguë est suivie de la phase chronique asymptomatique, qui dure en moyenne plusieurs années.

La stimulation antigénique des lymphocytes B infectés est augmentée, comparativement aux cellules non infectées. L'infection par le FIV s'accompagne aussi d'une activation polyclonale majeure des LB avec la production d'anticorps dirigés contre de nombreux antigènes non viraux (Flynn *et al.*, 1992).

L'infection par le FIV, tout comme celle par le HIV, s'accompagne d'une décroissance progressive du nombre des LT CD4+ et d'une augmentation de la quantité de LT CD8+, ce qui entraîne une chute du rapport CD4+/CD8+ tout au long de la période asymptomatique (voir figure 23), ainsi qu'une baisse de la charge virale dans les PBMC. Quand la phase de SIDA de la maladie s'installe, le nombre de LT CD8+ commence à diminuer à son tour. Ces événements sont similaires à ce qui se produit au cours de l'infection par le HIV, ce qui est frappant dans la mesure où le tropisme cellulaire du FIV ne se limite pas aux LT CD4+, comme c'est le cas du HIV. Ceci suggère que le développement du SIDA humain mais aussi félin ne se limite pas simplement à l'entrée des virus dans leurs cibles grâce aux interactions moléculaires entre les glycoprotéines d'enveloppe et les récepteurs et corécepteurs cellulaires. D'autres facteurs que le tropisme interviennent dans le déclin spécifique de la population de LT CD4+ au cours de la maladie (English *et al.*, 1994).

1) Rôle des lymphocytes T CD8+

La phase aiguë de l'infection est suivie d'une période de latence clinique, durant laquelle le nombre de cellules infectées dans le sang est faible, et où le virus est plus difficile à détecter dans le plasma. Certaines études ont émis l'hypothèse que les LT CD8+ circulants sont capables d'inhiber la réplication du virus dans les LT CD4+ de chat et de réduire la virémie plasmatique pendant la phase asymptomatique de la maladie (Jeng *et al.*, 1996).

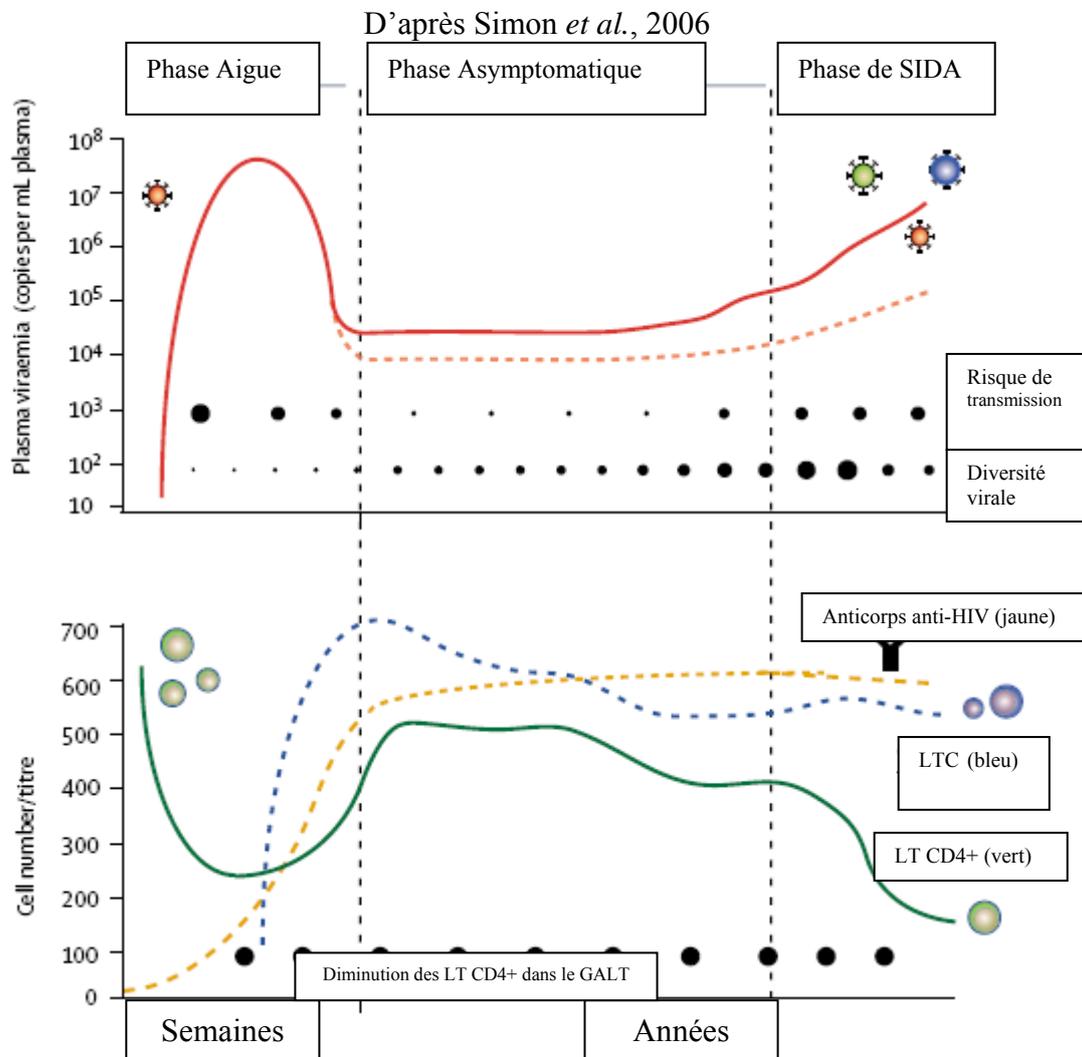
Dans le cas du HIV, une étude a démontré le rôle protecteur des LTC spécifiques du HIV-1, appuyée par le fait que les LTC spécifiques du virus apparaissent souvent en l'absence d'anticorps neutralisants, au moment où la phase aiguë virémique prend fin (Borrow *et al.*, 1994), pour laisser place à la phase asymptomatique. Une étude similaire sur le FIV a montré l'apparition très précoce (deux semaines post-infection sur un chat) de précurseurs de LTC, avant même que la réponse humorale soit détectable (Beatty *et al.*, 1996).

Les résultats de l'étude de Jeng *et al.*, publiés en 1996 prouvent que, en plus de supprimer l'expression du FIV dans des PBMC isolés de chats infectés *in vivo*, les LT CD8+ des chats infectés, mais pas ceux de chats sains, sont capables d'inhiber l'infection par le FIV dans des cultures de LT CD4+ *in vitro*.

Ceci est en accord avec des études sur le HIV montrant que les LT CD8+ sont capables de supprimer la réplication du virus dans des PBMC venant de patients atteints du HIV (Kannagi *et al.*, 1990), et aussi d'inhiber *in vitro* l'infection par le HIV de LT CD4+ (Walker *et al.*, 1991).

Cependant, toutes ces études n'apportent que des arguments indirects et ne démontrent pas que les effecteurs cytotoxiques spécifiques du HIV, dont l'activité est mesurée par des tests *in vitro*, éliminent les cellules infectées par le virus *in vivo*.

Figure 23 : Le cours de l'infection par le HIV, évolution des populations cellulaires et de la virémie



Virémie plasmatique (en haut), et dynamique des populations lymphocytaires (en bas).

La virémie (ligne rouge) présente un pic initial, mais les taux peuvent varier selon les individus, comme le montre la ligne en pointillés (en haut). La diversité virale augmente tout au long de l'infection, par recombinaison, et génération de variants par la RT (points noirs en haut). Le risque de transmission est corrélé à la charge plasmatique.

GALT : «Gut-Associated Lymphoid Tissues», tissus lymphoïdes associés à l'intestin

Les LTC deviennent détectables au moment où la virémie initiale est maîtrisée et où les chats infectés entrent en phase asymptomatique (Beatty *et al.*, 1996). Ceci laisse à penser que ces cellules sont en grande partie responsables de l'immunité des individus, et de l'entrée en phase asymptomatique. Des stratégies vaccinales entraînant une stimulation des LTC sont à l'étude, et seront abordées dans la troisième partie.

Des études plus récentes ont mis en évidence que certains LT CD8+ sont capables d'inhiber la réplication virale par sécrétion de substances solubles telles que des chimiokines. Il s'agit alors de lymphocytes à activité non cytotoxique. Cette activité antivirale devient détectable

dans les nœuds lymphatiques périphériques et mésentériques, ainsi que dans la rate et le sang dès une semaine post-infection (Flynn *et al.*, 2002). Ces facteurs antiviraux ressemblent au facteur antiviral médié par les LT CD8+ produit chez les patients infectés par le HIV-1 (Choi *et al.*, 2000).

En revanche, l'activité cytotoxique des LTC n'est détectée qu'à partir de 4 semaines post-infection. Il y a une lyse des cellules cibles exprimant Gag et Env, avec une reconnaissance accrue pour celles exprimant Gag (Beatty *et al.*, 1996).

La capacité de cette réponse cellulaire à être exprimée plus rapidement que la réponse spécifique au virus, humorale ou cellulaire, suggère que l'activité antivirale par les chimiokines appartient à l'immunité innée.

Pour l'infection par le HIV, les LT CD8+ jouent des rôles similaires (voir tableau 9). Ils exercent leur activité antivirale par différents moyens : en entraînant la cytolyse des cellules infectées par apoptose (Yang *et al.*, 1996), par la sécrétion de cytokines, l'interféron gamma (IFN- γ), le tumor necrosis factor (TNF- α), afin d'induire un état antiviral dans les cellules infectées. Des travaux ont aussi montré la possibilité de sécréter des chimiokines (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) qui bloquent les corécepteurs CCR5 et CXCR4, nécessaires à l'entrée cellulaire du HIV-1, ce qui empêche l'infection des cellules cibles (Garber *et al.*, 2004).

Tableau 9 : **Récapitulatif des rôles des LT CD8+ au cours des infections par le FIV, HIV.**

D'après Yang *et al.*, 1996 - Flynn *et al.*, 2002 - Garber *et al.*, 2004

Rôles des LT CD8+	Caractéristiques, agents
- la lyse de cellules infectées	- Restriction au CMH I ; - Effet cytotoxique.
- la production de facteurs solubles, capables de supprimer la réplication virale	- RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β (blocage de l'entrée cellulaire) ; - Cytokines : IFN- γ , TNF- α ... (état antiviral au niveau cellulaire).

L'apparition très précoce de l'activité non cytotoxique des LT CD8+, suivie par l'augmentation des LTC, contribue de façon majeure au contrôle de la virémie plasmatique et au passage en phase asymptomatique de l'infection.

2) Modifications de l'expression des cytokines au cours de l'infection

Puisque le développement d'une immunité dès la primo-infection est essentiel pour déterminer le cours de la maladie, l'étude des variations de concentration des cytokines de types 1 et 2 peut aider à comprendre les éléments favorables ou non à la mise en place de cette immunité (Dean et Pedersen, 1998).

Des changements notables des profils d'expression des cytokines des nœuds lymphatiques périphériques ont été rapportés dans les études de Liang et de Dean et Pedersen, à la fois dans le SIDA félin (Dean et Pedersen, 1998 – Liang, 2000) et dans le SIDA humain dans plusieurs études de Graziosi (Graziosi *et al.*, 1994 – Liang, 2000).

Les cytokines TH1 sont connues pour médier l'immunité cellulaire tandis que les cytokines TH2 médient majoritairement l'immunité humorale. Malgré des changements notables, il n'y a pas de prédominance de la réponse TH1 ou de la réponse TH2 au cours de l'infection par le FIV ou le HIV.

On constate lors de l'infection par le FIV une augmentation de l'expression de l'IFN- γ , du TNF- α et des interleukines 1, 6 et 10 (IL-1, IL-6, IL-10) (Dean et Pedersen, 1998 – Hartmann, 1998 – Liang *et al.*, 2000). Ainsi, le FIV entraîne une perturbation de la production des cytokines, qui peut contribuer au dysfonctionnement immunitaire, comme c'est le cas pour l'infection par le HIV-1.

Comme Weissman *et al.* l'ont décrit chez l'homme en 1994, des concentrations élevées en IL-10 diminuent la réplication du HIV, donc cette cytokine présente un rôle antiviral.

Les concentrations plasmatiques d'IL-6 sont également augmentées chez les patients infectés par le HIV-1, mais l'IL-6 pourrait avoir des effets délétères en favorisant la progression vers le stade SIDA. Il est rapporté que chez les patients infectés par le HIV, l'augmentation de la production d'IL-6 durant les étapes tardives ne stimulait pas *in vivo* la réplication du HIV, mais que cela pouvait favoriser l'apparition des désordres métaboliques ou immunitaires comme l'apparition des lymphomes à LB (Maneglier *et al.*, 2008).

Il a été démontré que l'IL-6 augmentait la réplication du HIV-1 via des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels au niveau des étapes tardives du cycle biologique du HIV-1 (Maneglier *et al.*, 2008). Cependant, chez le patient infecté par le HIV-1, l'IL-6 ne semble pas augmenter la réplication virale. Des études ont mis en évidence qu'un traitement avec de l'IL-6 ou de l'IFN- γ 24 à 48 heures avant l'infection pouvait affecter la susceptibilité des cellules traitées à l'infection. Cette cytokine augmente la susceptibilité des macrophages en culture à l'infection par le HIV-1 uniquement avec des souches virales à tropisme CXCR4 (aucun effet avec les souches à tropisme R5).

Les phases aiguës et asymptomatiques de l'infection par le FIV sont marquées par une surexpression de l'IFN- γ et l'IL-10 dans le thymus. Alors que les thymocytes CD8+ des chats infectés synthétisent la majorité de l'IFN- γ et du TNF- α , la plupart de l'IL-10 provient des thymocytes CD4+. Des observations similaires ont été notées au sein des nœuds lymphatiques (Liang *et al.*, 2000).

Ainsi, au cours de l'infection par le FIV on observe notamment une surexpression de l'IFN- γ et de l'IL-10 au niveau du thymus et des nœuds lymphatiques. Les niveaux élevés d'IL-10 au niveau thymique pourraient contribuer à l'hyperplasie folliculaire observée classiquement chez les chats infectés, car cette interleukine régule la croissance et la différenciation des cellules de la lignée B. Par conséquent, ceci pourrait expliquer en partie la pathogénie des lymphomes à LB qui peut survenir au stade terminal de la maladie.

Il est maintenant établi que ces cytokines produites par stimulation antigénique ont un rôle dans le contrôle de l'infection virale. Toutefois, des études ont démontré que le TNF α est également intimement lié à la pathogénie du FIV. En effet, il est impliqué à la fois dans l'augmentation et dans l'abrogation de l'expression des protéines virales (Sparger *et al.*, 1992 - Kraus *et al.*, 1996).

De plus, il a été montré que le TNF α est associé à une augmentation de la susceptibilité des cellules infectées par le FIV à la mort cellulaire, et pourrait être impliqué dans la diminution des LT spécifiques du FIV (Paillot *et al.*, 2005). Il n'est pas encore déterminé si le TNF α est bénéfique ou délétère pour les cellules infectées par le FIV.

3) Influence de la durée d'infection sur le rapport CD4/CD8

Une inversion significative du rapport des lymphocytes CD4+/CD8+ n'est observée que sur les chats dont l'infection date de plus de 18 mois. Cette inversion est associée à une diminution du nombre total de LT CD4+, et à une augmentation concomitante du nombre de LT CD8+. Toutefois, le nombre total de LT circulants n'est pas réduit de façon significative (Ackley *et al.*, 1990). Les types de LT affectés par ces anomalies, et la longue latence entre l'infection et

l'apparition de ces modifications sont identiques à ce qui est décrit pour l'infection par le HIV chez l'homme (Ackley *et al.*, 1990).

Les LB des chats infectés par le FIV semblent aussi être affectés par la maladie. Même si le nombre total de LB dans le sang périphérique est normal, on note, expérimentalement, que les chats infectés par le FIV depuis 24 à 28 mois ont un taux d'immunoglobulines plasmatiques G (IgG) significativement augmenté, mais des niveaux d'IgA et d'IgM normaux. La diminution à long terme des LT CD4+ et l'hypergammaglobulinémie observées chez les chats infectés ressemblent très nettement aux anomalies rencontrées dans l'immunodéficience humaine. De plus, l'hypergammaglobulinémie est associée à un taux élevé de complexes immuns circulants, ce qui a des conséquences pathologiques dans le SIDA humain et félin, au niveau rénal ou oculaire par exemple (Matsumoto *et al.*, 1997).

Les chats asymptomatiques coinfecteds par le FIV et le FeLV développent une forme nettement plus sévère de FIV que si ce dernier était seul (Pedersen *et al.*, 1990). Au lieu de prendre 18 mois voire plus pour obtenir le déclin des LT CD4+, cette décroissance ne prend que 8 mois voire moins, chez les chats doublement infectés par ces deux rétrovirus (Ackley *et al.*, 1990).

4) Causes de la diminution des LT CD4+

La pathogénie de l'infection par le FIV n'est pas entièrement comprise, mais on constate une altération progressive du système immunitaire au cours de la maladie. La diminution de la population des LT CD4+ et l'activation lymphocytaire ont été reliées à une accélération de la mort cellulaire par apoptose, et il a été montré que les lymphocytes des chats infectés sont sujets à la mort cellulaire peu de temps après la mise en culture *in vitro* (Guiot *et al.*, 1997).

Ainsi, diverses études ont montré qu'au cours de l'infection par le FIV, la perte des LT CD4+ peut être attribuée à plusieurs phénomènes :

- un effet cytopathique direct du virus sur les cellules infectées,
- un manque de régénération ou un épuisement des précurseurs au niveau du thymus,
- la lyse des LT CD4+ infectés par les LTC,
- de l'apoptose,
- et/ou une durée de vie limitée des cellules du fait d'un contexte cytokinique inadéquat de la part des autres cellules immunitaires.

La contribution relative de ces différents facteurs reste encore à établir, même si l'apoptose semble jouer un rôle crucial (Guiot *et al.*, 1997 - Lecollinet et Richardson, 2008).

Les lymphocytes non stimulés vont spontanément évoluer vers l'apoptose. Il semble alors que l'apoptose puisse être réduite par activation des lymphocytes, que ce soit par ajout de mitogènes, par stimulation antigénique ou avec des substances spécifiques tels que les activateurs de la protéine kinase C (Guiot *et al.*, 1997). Ces effets ne sont pas retrouvés lors d'infection par le HIV-1.

L'apoptose est un mécanisme naturel qui possède un rôle immunitaire, lors par exemple de la sélection négative des thymocytes reconnaissant le soi. Toutefois, ce processus normal peut devenir gênant s'il implique un trop grand nombre de cellules, notamment lors d'infections chroniques du système immunitaire, comme c'est le cas des lentivirus engendrant des syndromes d'immunodépression.

Ainsi, l'apoptose peut contribuer significativement à la pathogénie du SIDA (Gougeon *et al.*, 1997). Puisque ce mécanisme implique des LT CD4+ et CD8+ activés, et une majorité de

lymphocytes non infectés, ceci peut entraîner la disparition de lymphocytes activés mais sains, et peut aussi bien contribuer à l'appauvrissement en LT mémoire (Gougeon *et al.*, 1996).

L'intensité d'induction de l'apoptose à la fois dans les LT CD4+ et CD8+ est corrélée au degré d'activation immunitaire des patients atteints du HIV, évaluée par l'expression *in vivo* de marqueurs de l'activation des LT. En fin de compte, le degré d'apoptose est corrélé à la progression de la maladie (Gougeon *et al.*, 1996).

Il existe un autre mécanisme en corrélation avec la diminution du nombre de LT CD4+, qui est spécifique de l'infection au HIV-1. Il est sous dépendance du tropisme des souches virales pour des cellules possédant des corécepteurs différents. Rappelons que le FIV a pour corécepteur principal CXCR4, tandis que le HIV-1 en a deux majoritaires, CXCR4 et CCR5 ; et que l'entrée du virus dans la cellule cible ne suffit pas, il faut que la cellule soit activée pour qu'elle produise, suite à l'infection, une grande quantité de virions.

Il a été constaté qu'au cours de l'infection par le HIV-1, il y a une dominance des souches virales à tropisme pour CCR5 (ou virus CCR5), en début d'infection, tandis que l'infection tardive est associée à la prédominance des souches à tropisme pour les cellules présentant CXCR4 (ou virus CXCR4). Une hypothèse a été formulée par l'équipe de Davenport :

La dominance des virus CCR5 en infection précoce est plus avantageuse car il y a naturellement un fort taux de division cellulaire des cellules mémoires, qui sont leur cible. Au contraire, l'entrée de virus CXCR4 dans leurs cellules cibles qui sont les LT naïfs ne conduit pas à une infection productive, ces cellules étant peu actives à ce stade de l'infection. En revanche, l'augmentation du nombre de virus à tropisme CXCR4 dans les infections tardives survient à la suite d'une élévation du taux de division mitotique parmi ces cellules naïves, ce qui rend l'infection de ces cellules relativement plus productive.

Dans ce contexte, la diminution du nombre de LT CD4+ est une cause et une conséquence de la prédominance des virus CXCR4 : le peu de cellules CD4+ induit un rapide turn over des cellules naïves, et l'infection de ces nouvelles cellules naïves les empêchent de restaurer la quantité de cellules mémoires, qui auraient pu être la cible des souches virales à tropisme CCR5 (Davenport *et al.*, 2002).

5) Modifications du phénotype de certains LT CD8+

Il a été rapporté que la phase aiguë de l'infection est caractérisée par l'apparition d'une sous-population de LT CD8+ présentant une réduction de la chaîne CD8 β et une disparition complète de la molécule de surface L-sélectine CD62L (Paillot *et al.*, 2005). Ces cellules T CD8 β^{low} CD62L- persistent alors tout au long de l'infection. La fonction des cellules ayant ce phénotype n'est pas complètement élucidée, mais elles présentent une activité antivirale non cytolytique, en supprimant la réplication du FIV.

Plusieurs études chez l'homme ont rapporté une association entre une forte diminution du nombre de LT CD4+, une faible survie et une forte activation immunitaire chronique liée à l'infection au HIV (Paillot *et al.*, 2005). De plus, la résistance des LT à l'apoptose chez des chimpanzés infectés expérimentalement par le HIV est corrélée au manque d'activation immunitaire chronique (Gougeon *et al.*, 1997). Ces données semblent indiquer que l'activation du système immunitaire est le déterminant majeur du déclin de la population des LT CD4+ et donc de la réapparition des symptômes.

De même pour le FIV, il est présumé que cet état d'activation immunitaire chronique rend les cellules infectées hautement sensibles à l'apoptose spontanée.

Des expériences ont permis de mettre en évidence que les cellules subissant cette apoptose spontanée peu de temps après la mise en culture sont limitées au phénotype CD8 β^{low} CD62L-.

Ces cellules activées se différencient avec production de TNF- α , meurent par apoptose et sont renouvelées très rapidement (Paillot *et al.*, 2005).

Il est rapporté que les LT CD4+ en revanche ne subissent pas un tel niveau de régénération (Paillot *et al.*, 2005), comparé aux LT CD8+, mais sont eux-aussi régulièrement éliminés.

Ainsi, le FIV altère l'homéostasie immunitaire en induisant l'activation chronique des LT CD8+ tout en éliminant les LT CD4+.

6) Diminution d'efficacité des lymphocytes

Les LT CD4+ fonctionnent typiquement comme des cellules helpers, qui ont un rôle central dans la réponse immunitaire en facilitant le développement des réponses humorales et à médiation cellulaire. Leur déclin entraîne nécessairement des conséquences immunitaires.

Des expériences de stimulation de la réponse immunitaire ont été réalisées avec des polypeptides immunogènes, chez des chats infectés par le FIV. Elles ont mis en évidence que l'infection par le virus n'affecte pas la capacité des chats à engendrer une réponse immunitaire T-indépendante. En revanche, la stimulation antigénique engendrant une réponse T-dépendante est amoindrie au fil du temps, du fait de la diminution des LT CD4+ (Torten *et al.*, 1991). Ceci permet de démontrer que le FIV produit une détérioration progressive de la fonction des LT, mais n'affecte pas la capacité des LB à reconnaître et à répondre aux stimuli antigéniques T-indépendants.

L'altération de la capacité des cellules infectées à synthétiser des anticorps en réponse à une stimulation antigénique T-dépendante résulte sans doute de façon primaire des altérations subies par la population des LT CD4+, ou helpers (Torten *et al.*, 1991).

D'autres études fonctionnelles ont mis en évidence une capacité réduite de ces lymphocytes à répondre efficacement à des mitogènes (Song *et al.*, 1992).

7) Importance de la charge virale : charge virale et évolution

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre la quantité d'ARN viral détectée par RT-PCR quantitative et le stade de l'infection, pour le HIV-1 (Piatak *et al.*, 1993) ainsi que pour le FIV (Diehl *et al.*, 1995) :

La phase aiguë clinique est associée à un pic de charge virale, qui diminue avec la résolution des symptômes.

Par la suite, pendant la phase asymptomatique, le taux plasmatique d'ARN viral est diminué tout en restant significatif, et augmente enfin à nouveau lors du stade terminal (Diehl *et al.*, 1995).

Diehl et son équipe ont montré en 1996 que les chats dont l'infection par le FIV évoluait rapidement avaient un taux d'ARN viral plus important (1 à 2 logs) que ceux qui survivaient sur le long terme, avec des titres en anticorps néanmoins similaires.

e) Une réponse immunitaire inadaptée

1) Réduction des immunités efficaces

La réponse immunitaire naturelle anti-FIV pour éliminer le virus est inappropriée. L'infection par le FIV altère l'immunité non spécifique *in vivo*, en réduisant par exemple l'activité cytotoxique des Natural Killer (Lecollinet et Richardson, 2008) ou en augmentant la synthèse d'interleukine 10 (IL-10), ce qui diminue les réponses immunitaires adaptatives (Liang *et al.*, 2000).

2) Epitopes non accessibles

La réponse humorale est inadaptée puisqu'elle prend pour cible des épitopes immunodominants localisés dans des régions hautement variables, d'où une réponse immunitaire dirigée vers des virus en perpétuelle évolution.

3) Des « traitres » au sein du système immunitaire

D'autre part, une aggravation de l'infection a été observée chez des chats infectés ayant reçu auparavant un transfert d'anticorps de chats immunisés avec un vaccin recombinant exprimant des protéines d'enveloppe. Ceci indique qu'il existe un équilibre entre les anticorps neutralisants et des Anticorps Favorisant l'Infection (AFI) (Siebelink *et al.*, 1995). Plusieurs mécanismes ont été décrits, mais chez d'autres lentivirus, pour cette majoration de l'infection dépendante d'anticorps. Le complément et le fragment Fc des anticorps seraient liés à ce phénomène dans le HIV-1 (Takeda *et al.*, 1988), le HIV-2 et les SIV (Siebelink *et al.*, 1995).

Ces AFI sont des anticorps spécifiques du virus, qui améliorent son entrée dans la cellule, voire même sa réplication au sein des LT, des monocytes/macrophages par interaction avec les récepteurs du Fc et/ou du complément. Ce type d'anticorps a été décrit chez d'autres virus, appartenant à des familles différentes (Beck *et al.*, 2008). Les propriétés communes à ces virus sont (i) la réplication (partiellement ou exclusivement) dans les macrophages, (ii) l'induction d'une abondante quantité d'anticorps ayant une très faible activité neutralisante, même envers un virus homologue ; (iii) et ils entraînent une infection persistante, qui est la plupart du temps caractérisée par une virémie prolongée (Beck *et al.*, 2008).

D'après une étude, les AFI médiés par le complément issus de l'infection par le HIV-1 sont caractérisés par une augmentation de la synthèse d'ARN et de protéines, ainsi que l'augmentation du nombre de particules virales libérées (Beck *et al.*, 2008). De plus, il a été montré que la progression de la maladie après immunisation vaccinale chez des macaques rhésus est corrélée au taux d'anticorps dirigés contre un domaine majorant l'infection (Beck *et al.*, 2008). Par conséquent, plus il y a d'anticorps dirigés contre ce site, et plus l'animal progressera rapidement au stade SIDA.

Ces AFI apparaissent plus tôt au cours de l'infection au HIV-1 que les anticorps neutralisants. En outre, l'équilibre « bons » et « mauvais » anticorps varie au fil de l'infection, si bien que les AFI deviennent prédominants dans les stades avancés de la maladie d'après les travaux de Subbramanian (Beck *et al.*, 2008). Durant cette étude, par mesure de concentrations des différents effecteurs, les auteurs ont découverts que les patients asymptomatiques présentaient des anticorps capables de contrôler la progression du HIV : anticorps neutralisants, anticorps neutralisants en présence de complément, et cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps ; tandis qu'au cours du stade SIDA, l'équilibre était déplacé vers les AFI médiés par le complément et le récepteur du Fc.

Ces découvertes s'avèrent inquiétantes dans la mesure où la vaccination engendre la production de ces AFI, et peut donc s'avérer nocive, même sur des sujets sains, ce que nous verrons dans la partie vaccination.

Un autre mécanisme gênant, serait la possibilité que la vaccination entraîne une augmentation du nombre des cellules mêmes que le FIV est capable d'infecter (Richardson *et al.*, 2002). Ceci peut être dû à un accroissement non spécifique des cellules exprimant les récepteurs du FIV, ce qui est très probable puisque CD134 et CXCR4 sont exprimés plus fortement dans les cellules activées (Shimojima *et al.*, 2004).

4) Absence d'efficacité de la réponse cellulaire mémoire

Les chats infectés par le FIV ne développent généralement pas de LTC mémoires, ou uniquement une réponse LT mémoire spécifique de Gag, alors que la protection vaccinale avec un vaccin inactivé est corrélée à la présence de LT mémoires spécifiques d'Env (Flynn *et al.*, 1996).

Pour le HIV, la réponse cellulaire mémoire LT CD4+ est considérée comme un moyen de latence de l'infection, du fait de l'intégration du provirus dans le génome de ces cellules, donc est bénéfique à long terme (Marcello, 2006). La faible réponse mémoire est due au fait que ces cellules sont prises pour cible précocément au cours de l'infection, par les souches virales à tropisme CCR5. Par ailleurs, plus tardivement, la diminution du nombre des LT CD4+ entraîne un remplacement par des LT naïfs, qui seront infectés rapidement par des souches virales CXCR4 avant d'avoir le temps de reconstituer le pool des cellules mémoires (Davenport *et al.*, 2002).

L'étude comparative que nous venons de voir entre la réponse immunitaire du chat et de l'homme à ces virus démontre d'importantes similarités, mais le chat n'a pas été le premier modèle d'étude du SIDA.

B. Les apports du modèle simien

Le modèle simien a été le premier espoir pour étudier la physiopathologie de l'infection par le SIV, mais aussi pour tester des vaccins et des traitements. Cette partie regroupe quelques caractéristiques communes de l'infection au HIV et au SIV, qui ont énormément apporté à la compréhension du SIDA. Il y a eu et il y a encore un apport majeur des essais vaccinaux sur les singes, qui seront étudiés dans la troisième partie.

1. **Importance d'un modèle animal de SIDA**

Au moment de l'apparition de l'épidémie de SIDA humain dans les années 80, il était primordial de pouvoir étudier l'agent infectieux le plus rapidement possible, afin d'être en mesure de créer des vaccins et de découvrir des thérapies antivirales. Ceci nécessitait de trouver un modèle animal qui reproduisait la pathogénie de façon similaire au virus HIV-1, afin de permettre l'étude de la maladie et de contrôler l'efficacité de ces produits. La découverte du modèle simien du SIDA a été très importante dans la mesure où les primates représentent des espèces qui sont phylogénétiquement très proches de l'homme, et par conséquent qui permettent de fournir un modèle fiable et comparable à l'homme de l'immunodéficience induite par un rétrovirus, au niveau cellulaire et moléculaire.

Avant cette découverte, la première étape a consisté à infecter des primates avec le virus humain, en espérant reproduire la maladie. Avant 1986, la seule espèce qui était sensible au HIV-1, à l'époque nommé HTLV-III, était le chimpanzé *Pan troglodytes*, chez lequel se

développait une virémie persistante. Toutefois, après plus de deux ans d'observation clinique, les chimpanzés infectés expérimentalement ne manifestaient au mieux qu'une lymphadénopathie transitoire, et aucun d'entre eux ne mourrait d'une maladie comparable au SIDA (Alter *et al.*, 1984 – Fultz *et al.*, 1986).

A partir du début des années 70, les vétérinaires pathologistes de plusieurs centres de recherche sur les primates aux Etats-Unis remarquèrent que des épisodes sporadiques ou des infections opportunistes (tuberculose aviaire) inhabituelles ainsi que des néoplasies (lymphome) se développaient dans leurs colonies de macaques. La plupart du temps, ces maladies étaient associées à une immunodépression sévère. Après la description du SIDA chez l'homme, un parallèle pathologique et clinique a été effectué entre la nouvelle épidémie humaine et ces syndromes nouveaux, qui étaient enzootiques, dans de nombreuses colonies de macaques aux Etats-Unis depuis 10 ans (King, 1986).

C'est en 1983 que les auteurs du New England, Letvin, et du California Primate Research Center, Henrickson, décrivent indépendamment les manifestations pathologiques du syndrome SIDA-like chez ces macaques (King, 1986).

2. Incidence du SIDA simien

Le SIV a été décrit jusqu'à présent dans plus de 40 espèces de primates Africains non humains (Liégeois *et al.*, 2009). Ces animaux sont les hôtes naturels du SIV. A la différence du HIV chez l'homme et du SIV chez les macaques, les infections naturelles par le SIV ne donnent généralement pas lieu au SIDA (Liégeois *et al.*, 2009). Seuls quelques cas d'immunodéficience ont été répertoriés sur des animaux captifs, notamment chez le mangabey (Ling *et al.*, 2004), et chez le singe vert africain (Liégeois *et al.*, 2009).

La faible progression de la maladie liée au SIV chez les hôtes naturels ne semble pas être due à un meilleur contrôle de l'infection, car l'infection naturelle au SIV se caractérise par des niveaux de répllication virale élevés et une réponse immunitaire qui n'est pas nécessairement plus forte que celles observées lors d'infections très pathogènes (Souquière *et al.*, 2009). On pense que la faible pathogénicité est due à une aptitude de l'hôte à contrôler les effets délétères de l'infection par le SIV. Ceci est soutenu par le fait que les infections naturelles sont caractérisées par une diminution transitoire des LT CD4+ périphériques pendant la première phase de l'infection, puis une restauration de ces mêmes cellules durant la phase chronique à des taux très proches des taux normaux (Kaur *et al.*, 1998 - Pandrea *et al.*, 2005). De plus, des niveaux d'apoptose normaux sont observés tout au long de l'infection naturelle par le SIV, contrairement aux infections chez l'homme par le HIV-1.

Une compréhension des mécanismes qui permettent aux primates non humains de lutter contre leurs rétrovirus apparaît primordiale afin d'éviter d'atteindre le stade SIDA de la maladie chez l'homme.

3. Existence de facteurs de restriction cellulaire de l'infection

Les souches de SIV sont sexuellement transmissibles, et n'aboutissent que rarement au SIDA chez leurs hôtes naturels, malgré des charges virales élevées chez ces derniers. Toutefois, dans une étude, l'infection horizontale de singes d'Asie par des singes Africains, causée par des morsures entre mâles conduit à des lymphomes et à des maladies de type SIDA (Williams et Burdo, 2009). Ceci a permis la création de modèles expérimentaux de singes Asiatiques présentant le SIDA simien, et a conduit à rechercher les facteurs cellulaires qui inhibent

l'infection virale, les causes de l'importance de la génétique dans la sévérité de la maladie, ainsi que le rôle des réponses immunitaires innées et acquises dans le contrôle de l'infection.

L'observation que le SIV n'infecte pas les cellules humaines *in vitro* et que l'infection expérimentale de primates avec le HIV ne fonctionne pas a poussé les auteurs à rechercher les possibilités de présence de facteurs de restriction cellulaire qui bloquent ou inhibent l'infection.

Deux loci génétiques et les produits de ces gènes ont été identifiés comme des facteurs de restriction cellulaire d'infection : le « Tripartite Motif-5alpha isoform » (TRIM5alpha) et « l'Apolipoprotein Beta mRNA-editing enzyme Catabolic polypeptide 1-like protein G » (APOBEC3G) (Williams et Burdo, 2009).

a) Le locus TRIM5alpha

Le facteur TRIM5alpha, qui est présent dans les cellules de la plupart des primates, possède une importante activité antivirale, et fait donc partie de la défense innée des cellules contre les infections rétrovirales. C'est une protéine intracellulaire qui reconnaît et dégrade la protéine de capsid des rétrovirus, ce qui bloque le cycle de réplication virale (Williams et Burdo, 2009).

Ainsi, le HIV-1 peut entrer dans les cellules de singes, mais se trouve bloqué avant la rétrotranscription, par action sur sa capsid. Toutefois, il a été constaté que le TRIM5alpha des singes ne peut pas bloquer la capsid du SIV (Williams et Burdo, 2009). De la même manière, le TRIM5alpha humain ne peut pas prendre pour cible la capsid du HIV, même s'il peut inhiber d'autres rétrovirus. On peut penser que le SIV et le HIV ont évolué chez leurs hôtes naturels, ce qui a conduit à un niveau plus faible d'interaction avec leur TRIM5alpha respectif. Il a été prouvé que la différence d'aptitude entre les TRIM5alpha humain et simien à inhiber le HIV ne réside que sur un seul acide aminé : l'acide aminé 332 qui chez l'homme code pour une arginine, tandis que celui du singe code pour une proline (Williams et Burdo, 2009). En changeant l'arginine en proline expérimentalement, le TRIM5alpha humain devient capable d'inhiber l'infection cellulaire par le HIV (Li *et al.*, 2006).

Comprendre les restrictions spécifiques d'espèce de l'infection par le HIV pourrait permettre de créer un modèle animal de l'infection par le HIV, avec des singes directement infectés par le HIV et non par le SIV.

b) Le locus APOBEC3G

L'APOBEC3G est une désaminase cellulaire, dont le mécanisme de restriction sur l'infection au HIV fonctionne par interaction avec la protéine accessoire Vif. Le gène codant la protéine APOBEC3G est présent dans le génome du virion. Au cours de la rétrotranscription, elle participe à la conversion d'une cytidine (C) en uracile (U), ce qui entraîne des mutations de guanidine (G) en adénine (A). Il en résulte des ruptures de chaîne d'ADN, une impossibilité d'initier la synthèse d'ARNm viral, et donc des effets délétères sur les fonctions virales. Dans les cellules non permissives, qui expriment APOBEC3G, la protéine Vif du HIV forme un complexe avec cette dernière, ce qui entraîne sa polyubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome. Ce processus prévient l'intégration de la protéine APOBEC3G au sein des virions.

Ainsi, APOBEC3G bloque la réplication virale, et la protéine Vif du HIV outrepassa ce blocage. La protéine Vif du HIV est capable d'inhiber l'APOBEC3G humaine, mais n'est pas efficace contre la protéine homologue des singes, tels que les macaques rhesus et les singes verts africains (agm : « african green monkey ») (Williams et Burdo, 2009). Le contraire est aussi vrai : Vif du SIVagm empêche la restriction par APOBEC3G du singe, mais pas de l'APOBEC3G de l'homme. La différence de sensibilité spécifique d'espèce entre Vif et APOBEC3G se résume là-encore à un seul acide aminé. L'APOBEC3G humain présente un aspartate au niveau de l'acide aminé 128, et l'APOBEC3G agm une lysine. Le Vif du HIV-1

peut inhiber l'APOBEC3G agm si la lysine est changée en aspartate 128, et le Vif du SIV agm peut inhiber l'APOBEC3G humain si l'acide aminé est changé en lysine (Williams et Burdo, 2009).

Cet unique acide aminé peut être la barrière qui protège l'homme de l'infection par les souches de SIV ou le mécanisme qui empêche l'infection des singes par le HIV.

L'immunité innée médiée par TRIM5 α et APOBEC3G peut jouer un rôle crucial dans la défense contre les lentivirus. Augmenter cette immunité innée pourrait s'avérer utile pour protéger les humains contre l'infection par le HIV.

4. Importance de la variation génétique

Des études ont mis en évidence que certains individus présentaient une résistance à cette infection virale, dont l'origine était d'ordre génétique.

a) Variation dans le système d'histocompatibilité

En plus des barrières spécifiques que l'on vient de décrire, des différences génétiques au sein des espèces jouent un rôle dans la restriction de l'infection, et sans doute même dans la régulation de la sévérité de la maladie. Ainsi, certains allèles HLA (complexe majeur d'histocompatibilité humain) ont été corrélés à une progression de la maladie retardée ou accélérée chez les singes infectés par le SIV, ou chez l'homme par le HIV (Williams et Burdo, 2009).

Le système du HLA de classe I régule deux mécanismes cruciaux pour contrôler l'infection. Tout d'abord, le HLA I se fixe à des peptides viraux, ce qui génère des LTC qui vont prendre pour cible ces antigènes viraux, et donc les cellules les portant à leur surface. Ensuite, l'interaction des molécules de classe I et les « natural killer (NK) cell immunoglobulin-like inhibitor receptors » (KIR) jouent un rôle dans l'immunité liée aux NK. A la fois les NK et les LTC entrent en jeu dans l'établissement de l'infection, d'où l'importance des molécules de classe I, des LTC et des KIR.

Nous allons illustrer l'importance du système HLA avec les allèles HLA-B*27 et HLA-B*35. Le premier est associé à une progression lente de la maladie, tandis que le second est caractérisé par une progression rapide. Les mécanismes d'action sont inconnus.

En plus de génotypes de HLA spécifiques, une progression ralentie du SIDA a été constatée sur des patients présentant une très forte hétérogénéité des loci des HLA de classe I (Williams et Burdo, 2009).

D'autre part, il a été également remarqué que l'homozygotie au niveau des loci du HLA classe I peut réduire le répertoire immunologique des LTC, permettant un échappement immunitaire plus facile, et donc une progression plus rapide de la maladie. Il n'y a pas d'association aussi forte entre la progression du SIDA et les loci du CMH de classe II, ce qui suggère que l'immunité à médiation cellulaire est plus importante que la réponse humorale (Williams et Burdo, 2009).

Chez le singe, certains allèles du CMH de classe I, tels que Mamu-A*01 et Mamu-B*17, sont associés à une progression lente de la maladie chez des macaques infectés par le SIV. L'utilisation de ces animaux, qui contrôlent la réplication virale, sera un outil intéressant pour comprendre comment certains humains contrôlent l'infection au HIV. De telles études ne sont pas décrites actuellement sur le chat.

b) Variation au niveau des chimiokines et de leurs récepteurs

Des différences génétiques dans les gènes qui codent les chimiokines ou leur récepteurs sont aussi associées à une sensibilité particulière à l'infection au HIV. Par exemple une étude rapporte que la mutation $\Delta 32$ dans le corécepteur CCR5 du HIV-1, génère un récepteur non fonctionnel qui ne permet pas l'attachement du virus et donc son entrée par CCR5 dans les cellules (Williams et Burdo, 2009). Les individus dont les cellules sont homozygotes pour la mutation sont résistants aux virus ayant un tropisme pour CCR5 ; les individus hétérozygotes ont une progression plus lente de la maladie. Il a été rapporté qu'un individu atteint du HIV ayant reçu une greffe de moelle d'un donneur CCR5 $\Delta 32$ n'a pas eu de nouveau pic de virémie dans les 20 mois ayant suivi la greffe (Williams et Burdo, 2009).

c) Variations au sein du génotype viral

En plus des nombreux facteurs associés à une progression ralentie de l'infection, chez certains individus cette lenteur est liée au génotype du virus. Certaines mutations au niveau des gènes *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* et *nef* ont été détectées chez des personnes infectées par le HIV-1 et n'évoluant pas cliniquement depuis longtemps (Williams et Burdo, 2009).

5. Mutants viraux et échappement à la réponse immunitaire

Du fait d'un taux élevé de mutations, le SIV, tout comme le HIV, peuvent échapper à la reconnaissance par le système immunitaire de l'hôte, en générant des variants viraux. L'échappement aux LTC semble être un des processus majeurs qui explique que la réplication virale ne soit pas contrôlée efficacement au cours de l'infection. Toutefois, il est délicat de décrypter les propriétés de la dynamique de l'échappement à la réponse immunitaire. Des modèles d'infection ont été créés. Ils consistent à utiliser de nombreux clones de LTC qui peuvent reconnaître des épitopes variés. Des simulations peuvent permettre de suivre la dynamique de l'échappement à la réponse immunitaire. Cependant, ces études ne peuvent modéliser l'échappement qu'à un épitope à la fois, et ne peuvent donc pas représenter la complexité réelle de l'échappement viral à l'immunité spécifique au cours d'une infection naturelle (Althaus et De Boer, 2008).

L'observation de ces mutants suggère qu'il y a une pression de sélection exercée par les LTC.

Ainsi, au cours de cette partie sur l'étude expérimentale du SIDA félin, nous avons vu qu'il s'agissait d'une maladie se transmettant essentiellement par morsure, mais aussi de façon verticale à la fois par contact muqueux au cours de la mise-bas, et par l'ingestion de colostrum et de lait par les chatons des mères infectées. La transmission *in utero*, qui a aisément lieu expérimentalement, ne se rencontre dans la nature que si la mère est infectée au cours de la gestation. Contrairement à l'homme pour qui il s'agit du mode de contamination majoritaire, la transmission sexuelle est considérée comme très rare voire absente.

Dans un deuxième temps nous avons observé des moyens de classifier les symptômes au cours de l'infection par le FIV, ce qui s'effectue de manière analogue à l'infection chez l'homme. Une classification communément admise comprend 5 phases pour l'infection, dont le diagnostic est bien souvent tardif, d'où l'importance d'un dépistage précoce, que nous verrons dans la troisième partie.

Une meilleure compréhension du fil de l'infection a ensuite été apportée par l'explication des événements immunitaires. Une perturbation du contexte cytokinique, une apoptose activée

de façon exagérée, un agent viral en perpétuelle évolution que les anticorps et les LTC ne peuvent prendre efficacement pour cible sont des éléments d'explication de cette pathogénie, cependant non encore totalement élucidée aussi bien pour le virus FIV que pour le HIV-1.

Enfin, des modèles d'étude de la maladie rencontrée chez nos « cousins » primates tentent d'expliquer la résistance qu'ils ont envers notre HIV-1, mais aussi pour leurs propres virus, car ils ne développent que très rarement la maladie jusqu'au stade SIDA. Ainsi, des variations génétiques au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité, des facteurs de restriction cellulaire et des mutations au sein même des virus en sont des éléments d'explication.

Nous allons dans une troisième et dernière partie étudier les méthodes de diagnostic afin de détecter les individus atteints, puis les moyens de prévention et de traitement dont nous disposons actuellement envers ces virus.

III. Les méthodes de diagnostic et de lutte contre l'infection par le FIV/HIV

Obtenir un diagnostic d'infection par le FIV est essentiel avant de mettre en place des mesures de prévention, ou encore des traitements. En effet, ces derniers présentent la plupart du temps des effets secondaires indésirables. Par ailleurs, la prévention passe par une modification du mode de vie, qui n'est pas toujours simple à réaliser, et qu'il serait dommage d'effectuer si l'animal n'est pas réellement infecté.

A. Le diagnostic de l'infection par le FIV/HIV

1. Justification d'un dépistage du FIV

Tous les chats devraient être testés pour le FIV à intervalle régulier, en fonction de leur risque individuel. Ceci inclut de tester : au moment de l'acquisition, à la suite de l'exposition à un chat infecté ou de statut inconnu, avant une vaccination contre le FIV le cas échéant, avant d'entrer dans un nouveau foyer contenant des chats, et quand un chat tombe malade (Levy *et al.*, 2008a).

Quelques recommandations, plus précises, d'après Levy *et al.*, 2008a, figurent en annexe 1.

2. Diagnostic clinique de l'infection par le FIV/HIV

Une raison pour laquelle le FIV n'a pas été découvert plus tôt est que la maladie consiste en une diminution progressive de la fonction immunitaire. Les manifestations cliniques évoluent donc lentement, de façon polymorphe, et sans que l'on puisse les attribuer à une cause unique en l'absence de tests spécifiques (Bendinelli *et al.*, 1995). La lymphadénopathie généralisée ou certains symptômes tels que la stomatite ou des abcès récurrents peuvent constituer des signes d'appel et amener l'animal à subir un dépistage.

Pour ce qui est du SIDA humain, il est possible d'avoir une forte suspicion clinique suite à la découverte d'infections opportunistes se manifestant de façon plus courante sur des individus immunodéprimés, comme la rétinite due à l'infection par le cytomegalovirus, une candidose buccale, une leucoplasie chevelue, un zona du à un herpèsvirus, ou la tuberculose (Ghate *et al.*, 2009).

Toutefois, la découverte d'infections opportunistes est en général assez tardive, comme on peut le constater dans une étude de 2009 sur cent patients atteints du SIDA. La diarrhée chronique (64 %) et/ou la toux chronique (66 %) ont été les principales circonstances de découverte. Le retard diagnostic était de $5 \pm 4,27$ mois en moyenne. Les principaux diagnostics retenus étaient la tuberculose (44 cas) et les entérocolites infectieuses (23 cas). Presque la totalité des patients (97 %) étaient au stade SIDA et 30% sont décédés en cours d'hospitalisation (Manga *et al.*, 2009).

Le diagnostic plus précoce des groupes à haut risque (homosexuels et toxicomanes intraveineux) et des femmes pourrait s'expliquer par les multiples opportunités de dépistage qui leur sont offertes, alors que les barrières linguistique et culturelle constituent des facteurs bloquant pour les étrangers au même titre que les difficultés d'accès aux centres de soins et de dépistage dans les zones de faible prévalence (Manga *et al.*, 2009). L'une des conséquences majeures de ce problème est le retard à la mise sous traitements antirétroviraux et le risque élevé de transmission à d'autres individus.

Ainsi, le recours à un dépistage est la seule façon d'effectuer un diagnostic de certitude, et d'obtenir la précocité nécessaire à une prise en charge optimale et à la limitation de la diffusion du virus.

3. Diagnostic direct de l'infection par le FIV

Rappelons que la reverse transcriptase étant sujette à faire des erreurs lors de la rétrotranscription de l'ARN en ADN, le FIV subit des mutations rapides et présente une grande diversité génétique. Ces variants viraux peuvent échapper au système immunitaire, mais aussi entraver le développement des techniques de diagnostic moléculaire et la vaccination, comme nous allons le voir (Hosie *et al.*, 2009).

Les chats infectés par le FIV présentent des charges virales faibles pendant presque toute leur vie. Ainsi, le développement de tests rapides, au chevet du malade, basés sur la détection des antigènes n'est pas idéale. En revanche, le FIV provoque une infection persistente, tout au long de la vie de l'animal ; la détection des anticorps dans le sang périphérique a donc été estimée suffisante pour le diagnostic de routine, si le chat n'a pas reçu de vaccination contre le FIV auparavant (Hartmann, 1998).

a) Diagnostic par isolement du virus

L'isolement du virus à partir de cultures de PBMC est considéré comme le « gold standard » pour la confirmation de l'infection des chats par le FIV en recherche. La culture virale sur des prélèvements de sang à partir de populations de chats sains, infectés, et vaccinés a systématiquement permis de déterminer le statut de chaque chat dans plusieurs études (Bienzle *et al.*, 2004 - Levy *et al.*, 2004).

Mais même si elle permet un diagnostic exact de l'infection par le FIV, l'isolement de virus après culture est technique et coûteux, car il nécessite l'isolement des PBMCs à partir d'échantillon de sang total et l'extraction des LT CD8+ capables d'inhiber la réplication virale. De plus, la culture du virus demande un minimum de deux semaines pour donner un résultat. Les lymphocytes du sang périphérique prélevés à partir de sang hépariné sont mis en culture avec des lymphocytes primaires félines pendant deux à trois semaines, et la présence de virus est confirmée par mesure des niveaux de protéines virales dans le milieu de culture (Hosie *et al.*, 2009).

Ainsi, bien que l'isolement du virus soit une méthode de diagnostic très fiable, elle est non utilisable en routine car laborieuse, coûteuse et nécessitant plusieurs semaines.

b) Diagnostic par PCR

Le diagnostic par PCR d'une infection virale dépend du fait que le virus a ou non un nombre suffisant de régions conservées au niveau des gènes, pour permettre l'amplification, ce qui est perturbé dans ce cas par la présence de nombreux sous-types et variants du FIV. Cette technique nécessite aussi de contrôler la qualité de l'échantillon et de prendre des précautions au laboratoire pour ne pas contaminer l'échantillon (Bienzle *et al.*, 2004).

La PCR, permettant de détecter de l'ADN proviral, est utilisable, mais sa performance est variable. Elle est parfois même inférieure aux tests sérologiques, avec une sensibilité et une spécificité comprises entre 40 et 100 % (Bienzle *et al.*, 2004).

La PCR classique détecte très bien les sous-types A, mais moins constamment les autres sous-types. La variation des souches peut aussi expliquer des résultats contradictoires lorsque des échantillons identiques sont envoyés à des laboratoires différents (Crawford et Levy, 2007). De même, on peut avoir pour résultat un faux négatif si les charges virales sont en-dessous du seuil de détection, ce qui peut être le cas au cours de la phase asymptomatique, qui s'avère de plus être particulièrement longue. Des faux négatifs peuvent aussi être créés si les amorces pour

la PCR n'ont pas été conçues pour reconnaître tous les variants du FIV (Steinrigl et Klein, 2003). Ainsi, la région géographique où est effectuée l'analyse va conditionner les amorces utilisées pour le diagnostic par PCR.

Enfin, la vaccination peut poser problème si elle contient du génome viral, car l'animal vacciné présente alors des antigènes qui vont être reconnus par la PCR, et faire décréter à tort l'individu comme infecté.

Ainsi, la forte diversité génétique entre les souches de FIV et le faible nombre de cellules infectées dans le sang au cours de la période asymptomatique, au moment où beaucoup de chats peuvent être testés, rendent la détection du FIV par la PCR peu fiable.

Avec l'existence d'un vaccin sur le marché depuis 2002, et probablement d'autres dans le futur, faire la distinction entre vaccinés et infectés va s'avérer délicate, et le développement de nouvelles techniques de diagnostic direct sera d'une importance capitale, puisque les animaux présenteront alors tous des anticorps dirigés contre le FIV (Dunham et Graham, 2008). La PCR pourra aussi rencontrer des difficultés du fait du génome viral du vaccin, mais la PCR quantitative sera peut-être un outil approprié pour détecter les virus en répllication.

4. Diagnostic indirect du FIV/HIV

Du fait que le FIV aboutit à une infection à vie, la détection des anticorps circulants est devenue la pierre angulaire du diagnostic de l'infection par ce virus.

Néanmoins, aucun test n'est fiable à 100 %, il va dépendre des conditions de réalisation. Les résultats ne doivent être interprétés que par rapport à un contexte clinique ou la présence de facteurs de risque (Levy *et al.*, 2008b).

a) Examen sérologique

Les kits de tests au sein des cliniques vétérinaires détectent les anticorps dirigés contre différents antigènes viraux, le plus couramment contre la protéine de capsid p24 (CA) ainsi que p15 (MA), mais parfois également envers la protéine gp36 (TM). La plupart des chats produisent des anticorps au bout de 60 jours, mais chez certains chats, ce développement peut être considérablement retardé (Levy *et al.*, 2008a).

Lorsque les résultats sont négatifs pour la présence d'anticorps, mais que le risque d'infection récente ne peut être écarté, le test devrait être répété après un délai de 60 jours minimum après la dernière exposition (Levy *et al.*, 2008a).

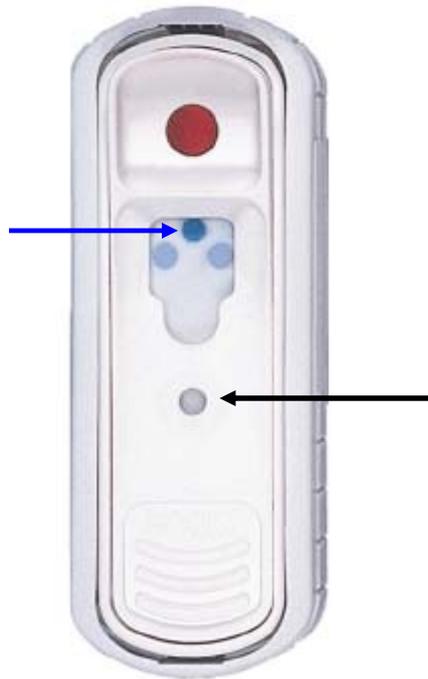
Pour les tests de routine, la méthode peut être la technique ELISA ou plus rarement l'immunochromatographie.

La technique du Western blot est considérée comme le gold standard pour le diagnostic indirect, et s'utilise généralement pour confirmer les résultats non concluants.

1) La technique ELISA

La technique ELISA est fondée sur des protéines de core p24 et p15, fixées sur une membrane ou du plastique, pour capturer les anticorps à partir de sang total, de plasma ou de sérum (Crawford et Levy, 2007) (voir figure 24).

Figure 24 : **Exemple de dispositif de test ELISA pour le diagnostic du FeLV et du FIV**
D'après Crawford et Levy, 2007



Il peut être utilisé avec du sang total, du plasma ou du sérum, placé dans l'orifice central (flèche noire). Le point bleu (flèche bleue) au milieu représente la couleur d'un résultat positif, que l'on peut lire à droite pour le FeLV (détection de l'antigène p27 par un anticorps monoclonal fixé), ou à gauche pour le FIV (détection d'anticorps dirigés contre les antigènes p24 et p15).

Le test ELISA indirect (Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004):

Ce test permet de détecter ou doser des anticorps.

Il se réalise en 4 étapes:

La **première étape** appelée "**coating**" de l'antigène.

Elle consiste à incuber dans des puits (voir figure 25), la solution d'antigène spécifique de l'anticorps recherché. La fixation de l'antigène sur le fond des puits se fait électrostatiquement. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les antigènes en excès.

La **deuxième étape** consiste à **fixer l'anticorps à doser**.

On incube dans les puits la solution d'anticorps à doser. Les anticorps se fixent spécifiquement sur l'antigène. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps à doser en excès.

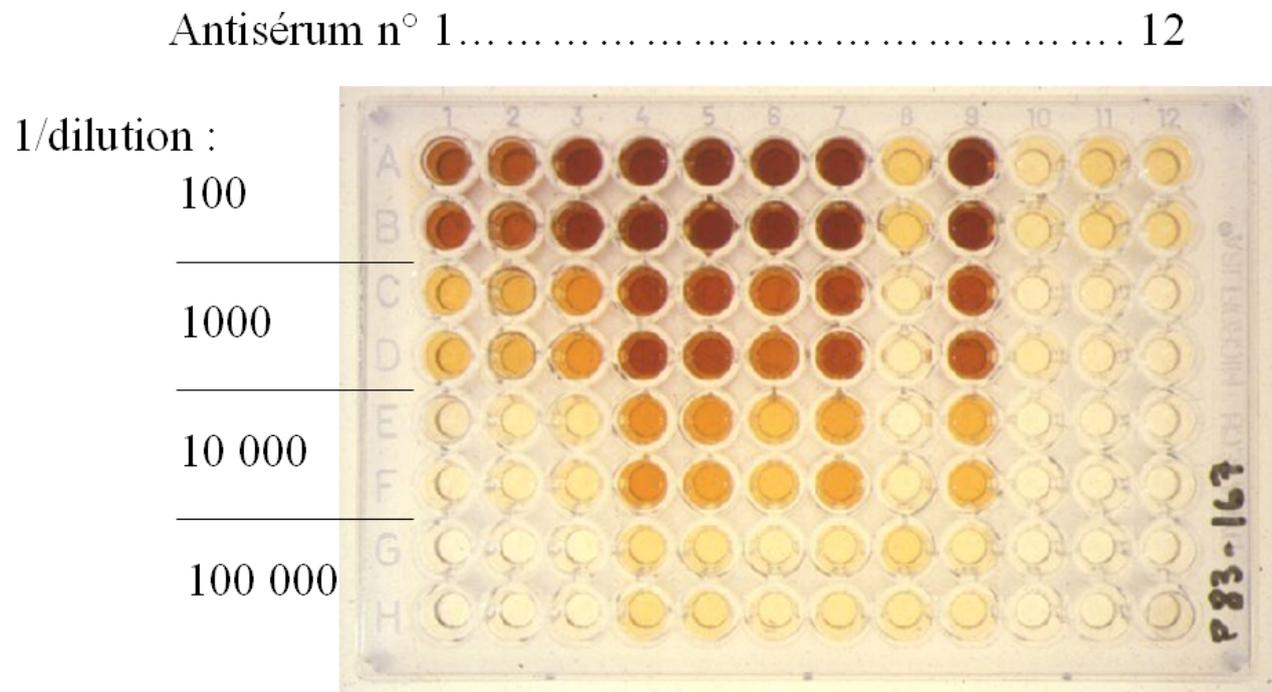
La **troisième étape** consiste à **fixer l'anticorps de détection**.

On incube dans les puits la solution d'anticorps de détection. Les anticorps de détection se fixent spécifiquement sur les anticorps à doser. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps de détection en excès. Notons que les anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.

La **quatrième étape** consiste à **révéler les anticorps fixés**.

On incube une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme. L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de l'anticorps à doser. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'anticorps recherché. Elle est mesurée par la densité optique.

Figure 25 : **Plaque de microtitrage à 96 puits utilisée pour les tests ELISA en laboratoire.**
 D'après Garcia-Martinez L.F. et Garcia-Martinez J.V., 2004



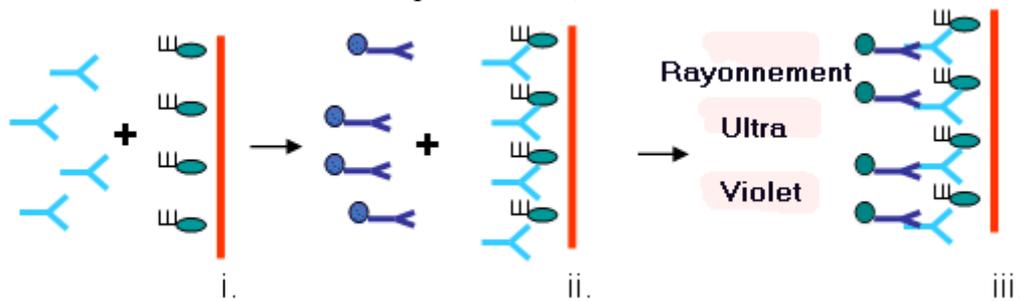
Une variante de l'ELISA est la « kinetic ELISA » ou KELA, dans laquelle des changements dans la densité optique des réactions antigènes-anticorps sont mesurés au cours du temps. Les résultats sont équivalents en sensibilité et spécificité aux autres techniques sérologiques. L'avantage du KELA est la séparation entre les résultats clairement positifs et clairement négatifs par rapport aux résultats douteux. Un résultat douteux signifie que l'échantillon contient une légère activité anticorps mais que la densité optique est sous le seuil de détection. De tels résultats sont dus à des taux d'anticorps contre le FIV extrêmement bas, ou à une réactivité non spécifique dans le sérum du chat testé (Crawford et Levy, 2007).

2) L'IFA (Immunofluorescent antibody Assay) ou immunochromatographie

Les tests d'immunochromatographie pour le FIV ne détectent que les anticorps reconnaissant les peptides de petite taille venant de la protéine transmembranaire. L'IFA est peu utilisée par rapport au Western blot pour la détection du FIV, car son interprétation des résultats est plus subjective et dépendante de l'opérateur (Crawford et Levy, 2007). La figure 26 présente la technique d'immunofluorescence ainsi qu'un exemple de lecture de résultat, sur une recherche d'anticorps dirigés contre le coronavirus félin.

Figure 26 : **Technique et résultat d'un test d'immunofluorescence pour recherche d'anticorps dirigés contre le coronavirus félin**

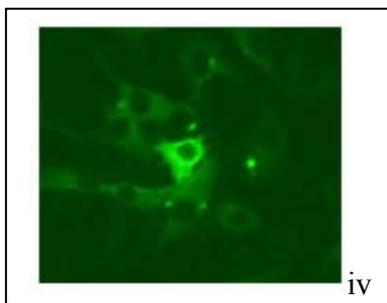
D'après Biobest, 2009



i. Le sérum testé est mis en incubation avec l'antigène fixé sur une lame de microscope ou une plaque de 96 puits.

ii. Les anticorps secondaires marqués par un fluorochrome sont ajoutés.

iii. Après lavage, la fixation des anticorps secondaires peut être détectée en envoyant un rayonnement ultraviolet sur la lame.



iv. Une culture de cellules infectées par un coronavirus révèle la présence d'anticorps spécifiques du coronavirus félin dans le sérum d'un chat. Les cellules infectées sont fluorescentes parmi les autres cellules non infectées. Les chats ne présentant pas d'anticorps contre le coronavirus présentent une lame homogène sans fluorescence.

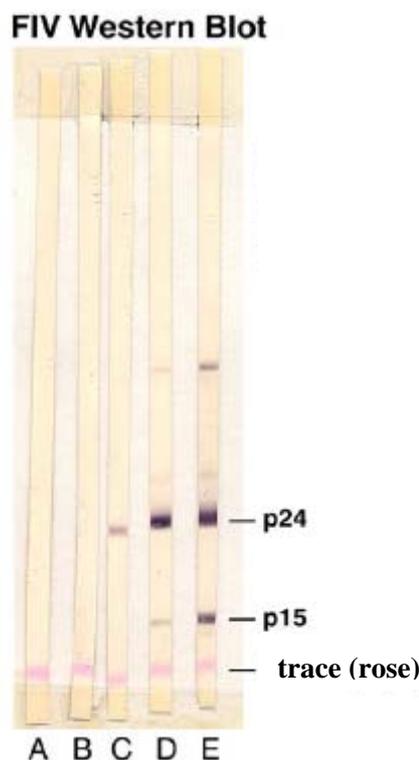
3) Le Western blot

Dans le Western blot, le virus purifié est séparé sur gel d'électrophorèse en ses protéines constitutives, et les protéines individuelles du FIV sont détectées par des anticorps : voir figure 27.

Le Western blot est une technique longue et coûteuse. Les protéines virales de l'animal infecté, après être dénaturées par du dodécyl sulfate de sodium, sont séparées par électrophorèse, transférées sur des membranes, et mises en incubation une première fois avec du sérum félin, puis une seconde fois avec un réactif qui détecte la fixation des anticorps par un moyen colorimétrique. Il s'agit d'une enzyme qui convertit un colorant soluble en une forme insoluble, de couleur différente, qui précipite à côté de l'enzyme, teignant donc la membrane de nitrocellulose. Les échantillons de sérum qui contiennent des anticorps se fixant à une ou plusieurs protéines virales sont interprétés comme positifs, tandis que la réactivité à une seule protéine virale ou à aucune protéine virale est considérée comme douteuse ou indéterminée (Crawford et Levy, 2007).

Figure 27 : Exemple de résultat de test West blot pour le diagnostic du FIV

D'après Crawford et Levy, 2007



Test Western blot pour confirmer la présence d'anticorps dirigés contre le FIV dans le sérum d'un chat. Les anticorps spécifiques des protéines virales p15 et p24 sont représentés par les bandes colorées. Le témoin négatif est le diluant A. Les témoins positifs sont C et D ; il s'agit de différentes dilutions de sérum de chats infectés. Le champ E représente un chat infecté.

Le diagnostic de l'infection par le HIV-1 est basé sur la détection des anticorps spécifiques, des antigènes, ou les deux. Les tests sérologiques sont généralement utilisés en criblage.

Les anticorps du HIV sont le plus souvent détectés dans le sérum de l'hôte entre 6 et 8 semaines suivant l'infection, et il est rare de ne les détecter qu'au bout de trois mois postinfection (Gürtler, 1996).

La combinaison ELISA/Western blot est la méthode de diagnostic la plus ancienne et est toujours valable. De plus, lorsque le test est utilisé après séroconversion, il a une sensibilité élevée (soit un faible taux de faux négatifs) de 99,3-99,7%, et une spécificité élevée (soit un faible taux de faux positifs) de 99,7% (Iweala, 2004).

Un progrès majeur a été la disponibilité des Tests de Dépistage Rapide (TDR). Les TDR sont des tests unitaires à lecture subjective pouvant fournir un résultat en moins de 30 minutes lorsqu'ils sont pratiqués auprès du patient et dont la réalisation ne nécessite aucun appareillage particulier. Les TDR immunochromatographiques les plus récemment développés semblent fiables, avec une sensibilité et une spécificité très satisfaisantes en dehors de la période de séroconversion. Ces outils sont faciles d'emploi et permettent, de par leur rapidité, de collecter le sang et d'effectuer le diagnostic au cours de la même visite. Ceci est d'une importance majeure car un grand nombre de personnes ne retournait pas au centre de dépistage pour obtenir leur résultat, ce qui allongeait le temps entre l'infection et le diagnostic, et augmentait donc le risque de transmission à d'autres individus.

Les deux seules limites de ces tests sérologiques sont la détection de l'infection durant la primo-infection, et chez les enfants de moins de 18 mois, qui peuvent porter des anticorps

maternels anti-HIV-1. Dans ce cas, la détection du virus par diagnostic direct est la seule option, par quantification d'ARN viral ou d'antigène p24 (Simon *et al.*, 2006).

b) Dénombrement des lymphocytes CD4+ et CD8+

Le dénombrement des lymphocytes CD8+ et CD4+ permet de connaître le niveau de dysfonctionnement immunitaire. Toutefois, du fait de la complexité de cette méthode, et puisque les valeurs avant l'infection ne sont pas connues, ces tests sont peu utilisés cliniquement chez le chat (Hosie *et al.*, 2009).

Au contraire, dans le but d'établir le stade de l'infection chez l'homme, la mesure des LT CD4+ et de la virémie sont requises. En effet, le comptage des LT CD4+ reflète le degré d'immunodéficience, en corrélation avec les manifestations cliniques, notamment la présence d'infections opportunistes. La méthode standard pour le décompte de cette population est la cytométrie de flux (Simon *et al.*, 2006).

5. **Interprétation des tests FIV, contradictions entre les tests et conduite à tenir**

Réaliser un test pour diagnostiquer une maladie ne fait pas tout. Il faut être capable de l'interpréter, ce qui n'est pas toujours aisé.

a) Test sérologique

1) Interprétation d'un test positif

Les spécificités des tests ELISA et immunochromatographique sont inférieures à 100%, ce qu'il est important d'avoir à l'esprit lorsqu'un chat asymptotique d'une population à faible prévalence ressort positif au cours d'un dépistage. En effet, dans une telle population, le risque d'erreur par excès, c'est-à-dire risque de déceler des faux-positifs, est élevé. Ainsi, tout résultat positif dans une population à faible prévalence de la maladie devrait être confirmé, par exemple par un Western Blot.

Environ 20% des animaux ayant un test par ELISA positif en clinique seront négatifs à la confirmation par Western blot. Une partie de cette variation est également attribuée à un plus grand nombre d'erreurs de l'opérateur lorsqu'il s'agit du vétérinaire plutôt que du personnel de laboratoire.

En revanche, un résultat positif sur un chat venant d'un groupe à fort risque (mâle entier, relativement âgé, en liberté) est vraisemblablement correct, car la prévalence de l'infection par le FIV est plus forte dans ce groupe (Hosie *et al.*, 2009).

2) Interprétation d'un test négatif

Un résultat négatif sur une population à faible prévalence est généralement vrai, avec quelques exceptions qu'il est bon de connaître. Des faux négatifs peuvent être obtenus :

- De façon précoce au cours de l'infection, quand les chats n'ont pas encore séroconverti, lors des premières semaines voire mois dans quelques cas. Dans ce cas, il faut effectuer un nouveau test deux mois plus tard.
- Dans les stades finaux de la maladie, du fait de l'immunodéficience ;
- Quand des concentrations élevées de virus dans le sang séquestrent tous les anticorps anti-FIV sous forme d'immun-complexes.

(Hosie *et al.*, 2009)

3) Chatons et individus vaccinés, des cas particuliers

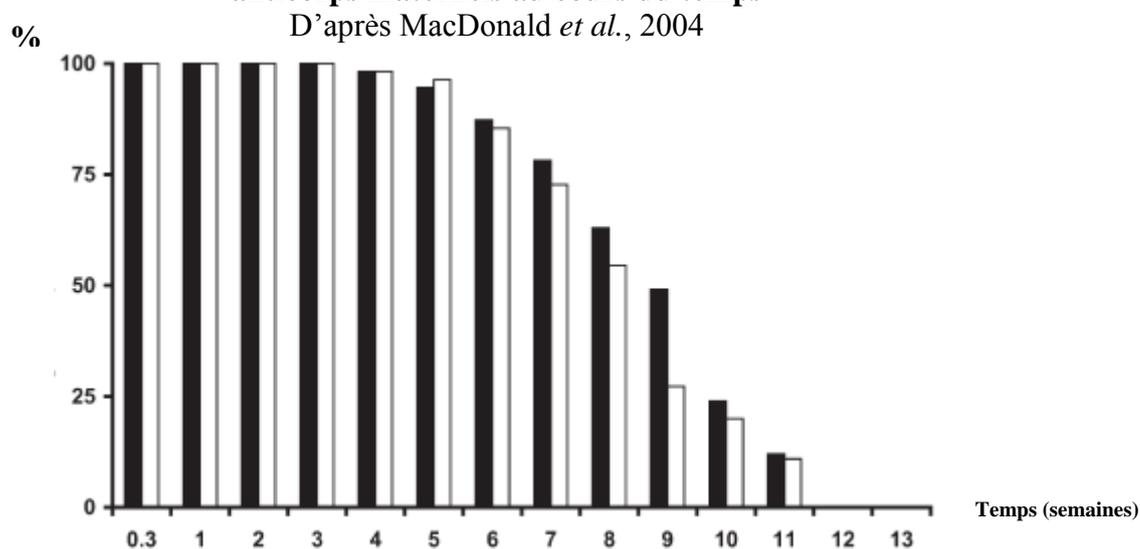
Les chatons nés de mère infectée ont de forts risques d'être séropositifs du fait du transfert passif des anticorps maternels. Hosie et ses collègues (2009) conseillent que ces chatons fassent l'objet d'un second dépistage après 16 semaines d'âge, temps au bout duquel ces anticorps doivent avoir disparu. Ainsi, un résultat à nouveau positif est indicatif d'une infection par le FIV.

Par ailleurs, d'après MacDonald *et al.* au cours d'une étude de 2004, au bout de 12 semaines d'âge, tous les chatons qui présentaient auparavant des anticorps maternels deviennent séronégatifs (voir figure 28). Néanmoins, la mauvaise interprétation d'un test sérologique sur un chaton peut mener à une euthanasie, à empêcher une adoption ou à changer inutilement le mode de vie de l'animal, donc effectuer le test à 16 semaines est sans doute plus prudent. Cependant, dans de rares cas, les anticorps peuvent persister jusqu'à l'âge de 6 mois. Ainsi un chaton positif à quatre mois d'âge pourrait à nouveau être testé 2 mois plus tard. S'il est encore séropositif, il est infecté (Crawford et Levy, 2007).

Si un résultat définitif est souhaité plus précocément, une PCR peut être utilisée. Il faut cependant s'assurer que la technique permet de détecter la souche virale, donc le sang de la mère doit être prélevé aussi et servir de témoin (Crawford et Levy, 2007).

La vaccination des chats avec un vaccin inactivé entier (Fel-O-Vax ®) produit une induction rapide d'anticorps indiscernables de ceux résultant d'une infection naturelle par les tests classiques. Ce vaccin est disponible aux Etats-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Japon, mais n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe et ne doit donc pas être utilisé (Hosie *et al.*, 2009).

Figure 28 : **Pourcentage de chatons nés de mères infectées par le FIV présentant des anticorps maternels au cours du temps**



Chacune des deux colonnes représente les résultats d'un test ELISA.

Il s'agit du pourcentage de chatons chez lesquels deux tests sérologiques ont détecté la présence d'anticorps dirigés contre le FIV.

Tous les chatons étaient testés positifs à 2 jours d'âge. A 8 semaines d'âge, respectivement 55% et 64% des chatons, selon le test, étaient encore positifs au dépistage. Après 12 semaines, tous les 55 chatons de l'étude étaient séronégatifs aux deux tests.

b) Divergences entre résultats

Il existe des situations un peu déroutantes pour le clinicien :

1) Animal séropositif et PCR-négatif

De tels résultats s'expliquent par la présence d'un sous-type du FIV non reconnu par la PCR, plutôt que par une vaccination éventuelle ou l'absence d'infection. Il est cependant important de savoir si le chat a été vacciné contre le FIV à l'étranger, car les amorces utilisées par la technique PCR sont alors géographiquement inappropriées.

2) Animal séronégatif et PCR-positif

Cette situation peut se rencontrer lorsque des chats vivant proches d'un chat infecté deviennent provirus-positifs sans développer d'anticorps ou de signes cliniques (Dandekar *et al.*, 1992). Ces chats sont infectés et vont la plupart du temps séroconvertir dans les semaines à mois à venir.

c) Stratégies employables

A l'exception de l'isolement viral, la technique ELISA discriminante est la méthode la plus fiable pour le diagnostic du FIV. Développée récemment, elle permet de distinguer l'infection naturelle d'une vaccination avec un vaccin inactivé par le formol, donc par exemple le vaccin Fel-O-Vax® (Levy *et al.*, 2008b). Une stratégie de diagnostic selon Levy serait d'utiliser systématiquement un kit de commerce détectant les anticorps dirigés contre le FIV, comme technique de criblage :

- Les résultats négatifs avec ce kit seront fortement évocateurs de l'absence d'infection.
- Les résultats positifs devront être confirmés par la technique ELISA discriminante :
 - Si le test ELISA est alors négatif, le chat est probablement vacciné mais pas infecté ;
 - Un résultat positif est fortement susceptible de représenter une infection.

Si on a l'assurance que l'animal n'a pas pu être vacciné, on peut adopter la même stratégie dans un premier temps, et confirmer une séropositivité par la technique de Western blot :

- Un résultat négatif rejette l'hypothèse d'infection.
- Un résultat positif confirme l'infection.

Dans le passé, il était rapporté que les tests ELISA étaient plus sensibles mais moins spécifiques que le Western blot pour la détection des anticorps contre le FIV. Ainsi, les tests ELISA étaient-ils conseillés comme tests de criblage pour le diagnostic de l'infection par le FIV, mais les résultats devaient être confirmés par le Western blot ou une autre technique (Crawford et Levy, 2007). Cependant, dans une étude récente avec confirmation des statuts des chats par culture, l'ELISA était sensible et spécifique à 100%, le Western blot était sensible et spécifique à 98% et l'IFA était sensible à 100%, spécifique à 90% (Levy *et al.*, 2004). Ceci ne remet pas en cause les conseils ci-dessus, mais aurait plutôt tendance à montrer qu'il est toujours nécessaire de confirmer un résultat positif par une autre technique car aucune méthode ne donne un résultat exact systématiquement.

Une dernière stratégie qui sera peut-être mise en application un jour, est l'utilisation de la PCR après avoir mis en culture les échantillons de sang. Ceci permet d'augmenter la sensibilité de la PCR en accroissant la quantité d'ADN jusqu'au seuil de détection ; améliorant ainsi cette technique de diagnostic direct.

B. Prévention et gestion des chats infectés et de leur entourage / Prévention de la transmission du HIV

Détecter un animal malade doit entraîner la mise en place de mesures, pour protéger les autres individus, mais aussi le chat malade, car s'il atteint le stade SIDA il devient très vulnérable.

La base de la prévention de nouvelles infections au FIV consiste en l'identification des malades et en leur ségrégation des autres individus. Il va de soi que la prévention part du principe que les animaux malades sont détectés. Une erreur de diagnostic peut conduire à exposer des animaux sains au virus, à des modifications du mode de vie non nécessaires voire même à une euthanasie non justifiée.

1. Mesures sanitaires

a) Mesures préventives chez le chat

1) Isolement des chats infectés

Rappelons que l'homme n'est pas réceptif au FIV, il n'y a donc pas à prendre de mesures particulières vis-à-vis d'un risque de contamination humaine.

Une des mesures préventives les plus importantes consiste à protéger les chats atteints du FIV contre les autres infections. Ces dernières peuvent en effet être responsables de symptômes mais aussi faire progresser l'infection par le FIV elle-même. Garder les chats en intérieur permet de minimiser ce risque et aussi d'éviter les éventuelles transmissions du FIV aux autres chats (Levy *et al.*, 2008a).

Dans les foyers contenant plusieurs chats présentant des maladies infectieuses enzootiques, chaque chat atteint du FIV devrait être tenu séparé des autres. Si cette condition ne peut être remplie, il est préférable d'éviter de réintroduire de nouveaux chats, pour limiter le risque d'engendrer de nouveaux malades par morsure (Levy *et al.*, 2008a).

La transmission entre chats s'effectue majoritairement par morsure, mais une étude a mis en évidence la transmission du virus entre chats adultes sans qu'il y ait eu de traces de bagarres. Il a pu s'agir d'une transmission horizontale par le biais de la salive, dans les gamelles de nourriture ou au cours du toilettage (Addie *et al.*, 2000). Même si ce mode d'infection est censé être assez improbable, il n'y a pas d'autre explication dans cette étude.

2) Stérilisation des séropositifs

Les chats asymptomatiques séropositifs devraient être stérilisés, que ce soit les femelles, pour éviter la transmission verticale à la descendance, ou les mâles pour réduire l'agressivité et donc limiter le risque de transmission par morsure (Hosie *et al.*, 2009).

De plus, la stérilisation va aider à réduire le comportement rôdeur et les contacts avec les chats du voisinage.

3) Bilans de santé réguliers

Les chats infectés doivent être suivis régulièrement par un vétérinaire, au moins tous les six mois, à la fois pour un examen clinique et pour évaluer la perte de poids. Des tests hématologiques, biochimiques et des analyses d'urine peuvent être envisagés.

L'examen clinique des autres chats du foyer, supposés sains, peut permettre alors de détecter une lymphadénopathie généralisée.

4) Précautions liées à la chirurgie et à l'hospitalisation

La transmission par voie parentérale étant très efficace expérimentalement, les aiguilles et instruments de chirurgie ayant été en contact avec des chats infectés par le FIV sont potentiellement contaminants et doivent donc être stérilisés (Hosie *et al.*, 2009). Il en va de même pour les sondes trachéales, et tout objet qui a été en contact avec des liquides biologiques, qu'il est conseillé de nettoyer et stériliser entre chaque utilisation (Levy *et al.*, 2008a).

La chirurgie est généralement bien tolérée chez les chats infectés par le FIV asymptomatiques, mais une administration d'antibiotique périopératoire devrait toujours être effectuée lors de tout acte chirurgical ou dentaire.

Les chats infectés devraient être considérés comme immunodéficients et par conséquent isolés des chats présentant d'autres maladies infectieuses. Même si les séropositifs peuvent être gardés dans la même salle que d'autres animaux hospitalisés, ils devraient avoir une cage individuelle, et ne pas être placés en « secteur contagieux » avec les chats souffrant d'infections telles que les maladies virales respiratoires (Hosie *et al.*, 2009).

Par ailleurs, le virus perd son pouvoir infectieux dans le milieu extérieur, et est sensible à de nombreux désinfectants (Pedersen, 1993), même au savon classique. Cependant, il reste viable dans les tissus et liquides biologiques secs pendant une semaine (Levy *et al.*, 2008a), il peut donc s'avérer utile de nettoyer régulièrement les gamelles des chats d'un même foyer, ou d'éviter de les interchanger, au vu de l'étude récente d'Addie *et al.*, 2000. De la même manière, les animaliers et le personnel des cliniques vétérinaires devraient nettoyer leurs mains entre chaque manipulation de patient, et nettoyer régulièrement les cages (Levy *et al.*, 2008a).

5) Pronostic de l'infection par le FIV

Le diagnostic fiable de l'infection par le FIV est essentiel pour que les chats atteints reçoivent les soins appropriés et soient séparés des individus sains. Par ailleurs, l'euthanasie a été très longtemps un moyen de contrôler la maladie, la détection d'animaux vaccinés ou l'erreur d'un test de diagnostic peut donc avoir des conséquences fatales.

Les équipes de Hosie et de Addie conseillent de ne pas euthanasier un chat uniquement sur la base de la positivité d'un test FIV (Addie *et al.*, 2000 – Hosie *et al.*, 2009), tout d'abord parce que le diagnostic n'est pas encore confirmé. Par ailleurs, même infectés par le FIV, certains chats peuvent vivre aussi longtemps que des chats sains. Une étude sur une infection naturelle au FIV sur le long terme n'a pas révélé de différence significative entre l'espérance de vie des chats sains et celle des infectés (Addie *et al.*, 2000). Bien évidemment, ils ont un plus grand risque de développer des signes cliniques, majoritairement du fait d'infections secondaires, de maladies à médiation immune ou de néoplasies.

La durée de la période asymptomatique est variable et dépend de la souche infectante (Pedersen *et al.*, 2001). Toutefois, il a été montré que les chats infectés jeunes ont plus de risque de progresser vers le stade d'immunodéficiência, donc l'infection de cette population est de plus mauvais pronostic (Hosie *et al.*, 2009).

b) Mesures préventives chez l'homme

1) Prévention de la transmission sexuelle

Les mesures à mettre en place pour le HIV sont désormais bien connues, mais peu nombreuses. La transmission sexuelle du virus étant responsable de 90% des cas d'infections par le HIV-1, le préservatif en latex est devenu le moyen de prévention le plus efficace pour enrayer la dissémination de la maladie. En effet, le virus est capable de franchir la barrière des muqueuses génitale, rectale ou buccale, même intactes (Baba *et al.*, 1996).

A la suite de plusieurs études utilisant des algorithmes, il a été estimé que l'utilisation régulière (c'est-à-dire systématique) du préservatif, pour la protection contre la transmission du HIV, était efficace dans 90 à 95 % des cas. Cela signifie que les utilisateurs rigoureux du préservatif au cours des rapports sexuels ont 10 à 20 fois moins de risque d'être infectés lorsqu'ils sont exposés au virus, que les utilisateurs occasionnels ou ceux qui n'en utilisent pas (Pinkerton et Abramson, 1997). Même si cet outil est imparfait, et dépendant de sa bonne utilisation, il est un élément efficace de protection contre la transmission sexuelle du HIV. Ceci peut être associé à l'approche ABC : « Abstinence, Be faithful, Condom use », Abstinence, être fidèle, et utiliser des préservatifs (Simon *et al.*, 2006).

Malheureusement, cet outil rencontre des barrières, majoritairement en Afrique, là où son utilisation est capitale. Qu'il s'agisse d'un manque de confiance envers la protection qu'il confère, d'un manque d'envie de prévention d'une grossesse, ou de relations dans lesquelles les partenaires refusent son utilisation, le préservatif n'est peu ou pas utilisé. Des programmes veillant à donner plus d'importance aux femmes, et permettant une meilleure communication intersexes, est essentielle. Cependant, il ne s'agit pas seulement de donner le contrôle de leur propre protection aux femmes, mais surtout de changer l'attitude de leur partenaire, puisque le préservatif masculin est une méthode de lutte utilisée par ces derniers. D'où l'importance capitale du développement de préservatifs féminins, que les femmes utiliseront lorsque leur partenaire ne veut pas utiliser de préservatif masculin (Bedimo *et al.*, 1998).

Toutefois, le coût d'un préservatif féminin est dix fois supérieur à celui du préservatif masculin, ce qui pose problème dans des pays à forte prévalence de HIV, et de niveau élevé de pauvreté, particulièrement au niveau des femmes. Une stratégie clé au Kenya a été le développement de services de conseils et de dépistage volontaires, qui font la promotion de l'usage des préservatifs masculins, et qui vont introduire dans leur programme le préservatif féminin (Mung'ala *et al.*, 2006).

2) Prévention de la transmission de la mère à l'enfant

Puisque le HIV-1 peut être transmis par le lait maternel, l'allaitement artificiel est recommandé dans de nombreux cas. Un nouveau moyen de prévention en cours d'essai est le traitement quotidien à l'aide d'antirétroviraux durant la période d'allaitement (Simon *et al.*, 2006).

3) Prévention de la transmission sanguine

Avec le dépistage systématique des produits à transfuser, devenu obligatoire en 1985, la transmission du HIV par des transfusions de produits sanguins ou leurs dérivés est devenue exceptionnelle dans les pays développés. Le partage d'aiguilles et d'accessoires contaminés par le HIV représente moins de 2% des nouvelles contaminations mais reste un mode de contamination important dans les populations à risque (Coutsinos *et al.*, 2008).

Les mesures de prophylaxie sanitaire, bien que jouant un rôle important, ne servent qu'à limiter la transmission du virus lorsqu'il est déjà présent chez un individu. La vaccination, qui représente la meilleure méthode de prophylaxie car elle peut protéger les individus malgré la contamination, est encore en grande partie au stade expérimental, et représente un enjeu actuel majeur.

2. Les essais de vaccination

a) Enjeux de la vaccination

La vaccination a toujours été le moyen le plus efficace pour prévenir la dissémination des maladies, notamment virales. Puisqu'il n'est évidemment pas possible d'inoculer une souche virulente du HIV-1 à des volontaires ayant accepté la vaccination, les modèles animaux jouent un rôle crucial dans le développement d'un vaccin contre ce virus, et dans la détermination des facteurs immunologiques corrélés à la protection.

1) Le besoin urgent d'un vaccin chez l'homme

Bien qu'il existe chez l'homme des thérapies antirétrovirales efficaces, la mortalité due au HIV/SIDA est toujours très élevée. Puisque la majorité des nouvelles infections a lieu dans les pays en développement, qui manquent de ressources économiques et d'infrastructures pour acquérir et délivrer avec succès ces traitements, le développement d'un vaccin efficace, sûr, facilement administré, et peu coûteux, est vital (Garber *et al.*, 2004).

Malgré plus de 20 ans de recherches sur le développement vaccinal du HIV, aucun vaccin n'a encore montré qu'il pouvait empêcher l'infection ou la progression de la maladie dans les essais cliniques humains. La plupart des experts affirment que pour être efficace, un vaccin contre le HIV doit induire des réponses à la fois cellulaires et humorales, même si la corrélation précise avec la protection est encore incertaine. Des études permettant de générer une immunité cellulaire spécifique du HIV est une priorité (Spearman *et al.*, 2009).

2) Importance des infections au FIV/HIV

Le FIV est un virus très présent dans l'espèce féline, avec une estimation de prévalence pouvant atteindre les 28% au Japon (Ishida *et al.*, 1989). Par ailleurs le virus est associé à une forte mortalité ou des complications, entraînant des modifications du mode de vie de l'animal et des précautions particulières pour son entourage. La vaccination représente un enjeu pour cette espèce afin d'éviter de telles répercussions, d'autant plus qu'il a été possible de rendre courante la vaccination contre un autre rétrovirus félin, le FeLV.

Il est certain qu'au-delà de l'intérêt vétérinaire, la vaccination du chat représente un enjeu majeur pour trouver un moyen de contrôler les infections par les lentivirus. Elle peut permettre de développer et surtout de tester l'efficacité des vaccins chez cette espèce, dont le SIDA mime les symptômes et les modifications hématologiques rencontrés chez l'homme. Ces vaccins, s'ils s'avéraient efficaces, pourraient être susceptibles d'être reproduits chez l'homme.

Toutefois, dans de nombreuses études, les auteurs travaillant sur le HIV-1 ne semblent pas accorder tant d'importance aux études félines, malgré les découvertes indéniables, et la mise en place d'un vaccin commercialisé depuis 2002. Ces travaux ne semblent reconnaître que le modèle simien, car lui seul peut être infecté par le HIV-1.

Le modèle félin offre une opportunité unique d'évaluer la pertinence des sous-types pour le développement vaccinal. En effet, il est possible de vacciner des animaux avec des antigènes

dérivés d'un sous-type et d'effectuer un challenge avec des virus dérivés d'autres sous-types. Ainsi, il a été démontré que le vaccin Fel-O-Vax[®] constitué des sous-types A et D est plus efficace en terme de protection qu'un vaccin uniquement constitué d'un sous-type A, pour des challenges avec des virus de sous-types A, B et C (Dunham, 2006). Cette protection croisée entre les sous-types donne de l'espoir pour le développement de vaccins HIV, car cela implique que les épitopes protecteurs sont conservés entre les sous-types malgré la variation génétique.

b) Objectifs de la vaccination

De nombreux auteurs se demandent si l'obtention d'un vaccin idéal n'est pas illusoire. Un vaccin idéal aurait pour but de protéger complètement l'individu, c'est-à-dire d'obtenir une immunité stérilisante, de manière à ce qu'il soit impossible d'isoler du virus infectieux ou de détecter des acides nucléiques du virus par PCR, suite à un challenge avec une souche virale infectieuse.

Si l'immunité stérilisante ne peut être obtenue, les vaccins auraient pour but de fournir une protection significative, en réduisant la charge virale, mesurée dans le sang ou les organes lymphoïdes après le challenge. Il reste toutefois à déterminer si les vaccins qui offrent une telle immunité partielle s'avèrent suffisamment efficaces pour protéger d'une infection naturelle ou pour limiter la progression de la maladie chez les individus infectés.

Etant donné que l'infection naturelle par le HIV-1 ou par le FIV n'est pas éliminée par l'hôte, il est difficile de savoir quelle réponse immunitaire il serait intéressant d'engendrer avec un vaccin. On pourrait penser que, puisque la réponse immunitaire de l'hôte n'est pas appropriée pour éliminer le virus, les vaccins devraient entraîner des réponses immunitaires différentes quantitativement ou qualitativement, de celles rencontrées dans les infections naturelles.

Dans une étude de 1996 sur le chat, en début d'infection, l'activité neutralisante des anticorps induits par une vaccination était corrélée à la protection contre le challenge viral. En revanche, les LTC qui sont apparus avaient davantage d'importance pour protéger contre un nouveau challenge, huit mois plus tard (Hosie et Flynn, 1996). Ainsi, il semble que les immunités humorales et cellulaires ont toutes les deux un rôle dans la protection, mais cette importance peut être dépendante de l'intervalle entre la vaccination et l'exposition au virus. Les anticorps neutralisants sont sans doute plus efficaces pour réduire la charge virale plasmatique initiale, tandis que les LTC la réduisent plus tardivement au cours de l'infection en éliminant les cellules infectées. Toutefois, il est possible que les différents types de vaccins puissent protéger contre des challenges viraux par différents mécanismes. Les vaccins à ADN, par exemple, ont montré des niveaux de protection contre le FIV par le biais d'une bonne réponse LTC ; la réponse humorale n'était alors pas détectable (Hosie *et al.*, 1998).

Ayant constaté que le type d'immunité recherché dans la vaccination ne fait pas encore consensus, il est bon de rappeler que chaque isolat du FIV ou du HIV-1 mute, non seulement au sein de l'individu infecté, mais que des recombinaisons peuvent se produire entre des isolats d'un même sous-type ou de sous-types différents (Reggeti et Bienzle, 2004). Ceci rend la vaccination délicate.

Si l'enjeu final est de mettre au point un unique vaccin pour tous les isolats possibles du FIV ou du HIV-1, un tel vaccin devra nécessairement contenir des épitopes protecteurs et conservés entre les différents isolats (Uhl *et al.*, 2008).

Les épitopes les plus variables de ces virus sont trouvés sur les régions SU et TM de l'enveloppe. Les variations dans ces régions rendent difficile pour l'hôte la production d'anticorps neutralisants ayant une activité large de neutralisation.

Enfin, les cellules infectées latentes représentent un réservoir du virus qui n'est pas accessible à ces anticorps neutralisants, ce qui est un réel obstacle à l'efficacité vaccinale (Hosie *et al.*, 2009).

Les LT CD8+ spécifiques du virus ne reconnaissent les cellules cibles CD4+ qu'une fois qu'elles sont infectées, donc une fois qu'elles présentent le provirus intégré dans leur génome. Il pourrait être hautement improbable qu'un vaccin fondé sur les LT CD8+ produise l'immunité stérilisante souhaitée en empêchant l'établissement d'une infection persistente au HIV (Garber *et al.*, 2004). En revanche, l'immunité engendrée pourrait réduire la charge virale de façon à ralentir la progression de la maladie, voire le risque de transmission du virus, ce qui ralentirait la progression de l'épidémie de SIDA.

Tandis que des tentatives de vaccins se sont montrées inefficaces, il existe une situation plus grave où la vaccination a parfois accéléré la progression de l'infection suite au challenge : la vaccination peut représenter un danger (Dunham, 2006).

c) Dangers de la vaccination

La vaccination humaine contre le HIV se heurte à des nécessités classiques de sécurité vaccinale, qu'il s'agisse de s'assurer que la souche virale est avirulente ou que l'adjuvant utilisé n'engendre pas d'effets secondaires, mais aussi à d'autres risques, comme l'accélération de l'infection chez les personnes vaccinées.

1) Sécurité et innocuité des vaccins contre le HIV

Une étude de 2003 à grande échelle sur plus de 3000 personnes volontaires a eu pour objet de démontrer l'innocuité des vaccins les plus récents (Gilbert *et al.*, 2003). Les vaccins utilisés dans l'étude étaient des vaccins sous-unitaires, des vivants atténués vectorisés par du canarypoxvirus, et de l'ADN nu. Les effets recherchés chez les vaccinés étaient des cancers, de la mortalité, des dysfonctionnements immunitaires comme des chocs anaphylactiques ou des réactions auto-immunes. Ces effets-là n'ont pas été rencontrés plus spécifiquement chez les traités plutôt que chez les individus ayant reçu les placebos. Un seul vaccin a engendré des effets secondaires fortement indésirables. Cet essai concernait un vaccin peptidique multiépitope, qui a généré des réactions au site d'injection, notamment la formation d'abcès stériles très douloureux, et un syndrome grippal chez plusieurs volontaires. Même si l'adjuvant Freund est probablement la cause principale de ces effets secondaires, les prochains essais seront réalisés avec plus de prudence (Gilbert *et al.*, 2003).

2) Les dangers de la vaccination : les « traîtres » de la réponse immunitaire

De nombreuses expériences et données cliniques montrent qu'une proportion des anticorps, qui se développent précocément et persistent tout au long de l'infection par le HIV et le FIV, sont des « traîtres » du système immunitaires. Ces AFI, au lieu de bloquer ou d'éliminer le virus, facilitent sa production au sein de l'hôte, en facilitant par exemple l'entrée dans la cellule à l'aide du complément ou du fragment Fc des Ig. Ainsi, ces AFI contrebalancent-ils l'effet bénéfique des anticorps neutralisants. Il est vraisemblable que tout type de vaccin est capable d'engendrer la production de ces anticorps, ce qui réduit considérablement l'efficacité et l'intérêt même du vaccin (Beck *et al.*, 2008).

Certaines données obtenues également avec le modèle simien, lors d'essais de vaccination contre le HIV, semblent indiquer que les effets de vaccins candidats contre le SIDA peuvent ne pas être simplement bénéfiques ou neutres, mais qu'ils ont le potentiel d'aggraver l'infection (Staprans *et al.*, 2004). Ces résultats doivent être pris en considération pour le développement futur de nouveaux vaccins (Beck *et al.*, 2008).

Des études récentes à l'aide du modèle félin du SIDA ont aussi montré des conditions dans lesquelles la dissémination virale est accélérée du fait de l'activation immunitaire, notamment par la vaccination (Klonjkowski *et al.*, 2009). Cette fois-ci les anticorps ne sont pas mis en cause, mais les lymphocytes activés le sont, et particulièrement les CD134+, un marqueur d'activation des lymphocytes félins, et le récepteur primaire du FIV (Pistello *et al.*, 2006). En plus de diminuer de façon incontestable l'efficacité du vaccin, ce phénomène d'accélération de la phase aiguë de la maladie représente un danger.

d) Obstacles à surmonter pour développer un vaccin

Mis à part le fait que les virus de l'immunodéficience féline et humaine ne sont pas éliminés par la réponse immunitaire naturelle, ils présentent d'autres caractéristiques, certaines, que nous avons déjà énumérées au cours de ce travail, peuvent être considérées comme des obstacles à la vaccination.

1) Absence de protection naturelle par l'immunité

Les vaccins qui fonctionnent sont classiquement ceux qui reproduisent la réponse immunitaire naturelle à une infection, et ce sans générer la maladie. En l'absence d'une réponse immunitaire protectrice, quelle chance y a-t-il de développer avec succès un vaccin contre le FIV ou le HIV ? Il n'y a en effet pas de cas documenté de guérison spontanée suivant l'infection par ces virus. Toutefois, des travaux ont identifié des individus exposés au HIV et qui ne sont jamais devenus infectés (Kaul *et al.*, 2000). De plus, il a été montré que des individus infectés par le HIV sont capables de contrôler l'infection virale pendant de nombreuses années avant de succomber au SIDA ; ce sont les « non progressseurs à long-terme » (long-term non progressor) (Dunham, 2006). Chez ces individus, il est vraisemblable que le système immunitaire de l'hôte est capable de supprimer la réplication virale et sa dissémination. Ceci donne l'espoir qu'un vaccin, qui sera administré avant l'infection, puisse engendrer une protection immunitaire plus rapidement qu'au cours de l'infection, et ainsi qu'il puisse arrêter ou au moins limiter la réplication virale, afin que la maladie se développe moins rapidement (Dunham, 2006).

2) Des caractéristiques uniques de ces virus

La vaccination contre le FIV rencontre les mêmes difficultés que celle contre le HIV. En effet, le virus est difficile à stopper par les anticorps neutralisants, est hautement variable, et persiste dans les cellules infectées sous forme d'ADN proviral latent. De plus, il prend pour cibles les cellules du système immunitaire. Ces caractéristiques uniques rendent ces virus très délicats à contrôler par la réponse immunitaire engendrée par les méthodes classiques de vaccinations (Paillot *et al.*, 2005).

Dans la figure 29 figurent les obstacles majeurs qui limitent la création d'un vaccin efficace contre le SIDA.

Figure 29 : **Obstacles pour la création d'un vaccin contre le SIDA**

D'après Veljkovic *et al.*, 2008 – Coutsinos *et al.*, 2008

- *Les connaissances de la pathogénie virale sont incomplètes.*
- *Les types et niveaux exacts de réponses immunitaires nécessaires à la protection sont inconnus.*
- *On ne sait pas si de fortes réponses immunitaires au niveau des muqueuses seront nécessaires pour protéger contre la transmission sexuelle.*
- *Le virus présente une extrême variabilité, ainsi que des possibilités de recombinaison, entraînant la présence de nombreux sous-types et une hypervariabilité antigénique.*
- *La réplication rapide et persistante du HIV requiert peut-être l'expression persistante d'un vaccin.*
- *Le provirus s'intègre dans le génome de la cellule hôte.*
- *Il peut y avoir transmission du virus sous forme de virion libre ou associé aux cellules.*
- *Un mimétisme moléculaire fondé sur des similitudes immunologiques, structurales et fonctionnelles entre les protéines humaines et gp120 du HIV, a été mis en évidence (voir ci-après).*
- *On manque d'un modèle animal parfaitement adéquat.*
- *L'induction d'anticorps anti-gp120 accélère l'infection, car cette région joue le rôle de leurre pour la réponse immunitaire.*
- *L'infection par le virus entraîne une destruction des cellules clés du système immunitaire.*
- *Le système immunitaire est confronté à un échappement viral permanent.*

Les idiotopes sont des épitopes situés sur une partie variable d'un anticorps. Si un autre anticorps est capable de se fixer spécifiquement à un idiotope de l'anticorps précédemment cité, il est qualifié d'anticorps anti-idiotypique. Dans ce cas, un tel anticorps peut, par le biais d'un LB, inhiber la réponse immunitaire à l'idiotope.

Il a été démontré qu'une région sur la glycoprotéine de surface gp120 du HIV-1 présentait des similitudes structurales et fonctionnelles avec le segment variable de la chaîne lourde des Ig, il s'agit de mimétisme moléculaire. D'autre part, cette portion de gp120 comprend la boucle hypervariable V3. Ainsi, on pense que cette région hautement sujette à varier par mutations, est capable d'exprimer des idiotopes de l'individu infecté (Metlas et Veljkovic, 1995). L'idiotope exprimé par le virus est alors reconnu comme du soi.

Dans le cas de l'infection par le HIV, les conséquences de ce mécanisme sont que cette portion de gp120 est capable d'induire un état de tolérance vis-à-vis des virions ayant réussi par mutation à exprimer des idiotopes de l'hôte. Mais aussi, en stimulant l'immunité spécifique, l'induction de nouveaux antigènes peut conduire à la réactivation de cellules mémoires, à l'augmentation de la production de certains anticorps, ou à leur diminution par interaction entre les LB et ce domaine « immunoglobulin-like » gp120.

Ces phénomènes immunitaires peuvent expliquer la difficulté de l'hôte à éliminer le virus, mais aussi les réactions auto-immunes constatées au niveau oculaire et rénal, ainsi que l'hyperactivation des LB entraînant une hypergammaglobulinémie secondaire (Metlas et Veljkovic, 1995).

3) Des essais vaccinaux de laboratoire peu appropriés

Il existe également de nombreux obstacles pratiques au développement d'un vaccin. Ces obstacles incluent les difficultés qu'il y a à choisir l'immunogène, le vecteur et le mode d'administration, la difficulté pour reproduire une infection naturelle avec un modèle de laboratoire, et la difficulté à développer des vaccins qui protègent contre un large éventail d'isolats viraux, de sous-types différents (Dunham, 2006).

Dans le cas des infections lentivirales, le challenge viral est la seule méthode qui permette de mesurer de façon réaliste l'efficacité d'un vaccin. Néanmoins, décider des constituants est la décision la plus délicate. Les facteurs à prendre en considération sont la souche et le sous-type viral, la voie d'administration et la dose inoculée.

Chez le chat, l'inoculation de salive prélevée sur des chats infectés, qui contient à la fois du virus libre et du virus associé aux cellules, serait une bonne approximation pour mimer le moyen de transmission naturel. Cependant, récupérer assez d'inoculum, et assurer la reproductibilité entre les expériences est difficile à réaliser.

Le challenge par contact, en enfermant des chats infectés avec des animaux vaccinés représenterait la meilleure alternative pour le FIV. Cette méthode a été utilisée pour tester l'efficacité du vaccin Fel-O-Vax[®], mais prend beaucoup de temps (Kusuhara *et al.*, 2005).

Dans cette étude, le taux d'infection des chats témoins non vaccinés était assez faible, avec seulement trois chats sur huit s'infectant sur une période de 28 semaines. Au bout de six mois, l'agressivité entre les chats étant devenue faible, de nouveaux chats ont été introduits, pour augmenter la chance de transmettre le virus. Malgré cela, seulement un chat supplémentaire non vacciné a été infecté. Aucun des vaccinés (0/6) n'a été infecté au cours de l'étude (Kusuhara *et al.*, 2005). Ces résultats vont à l'encontre des infections expérimentales par inoculation parentérale de virus, qui malgré des doses inoculées très faibles, engendrent des infections chez 100% des individus.

Ceci laisse penser également que le challenge en laboratoire dans ces conditions est sans doute inapproprié, et nécessite que les vaccins protègent contre des doses infectieuses si fortes qu'elles ne sont peut-être même pas rencontrées dans la nature suite à une morsure. Ainsi, le risque de transmission expérimentale du FIV est élevé, même pour les individus vaccinés.

De manière similaire, pour étudier le HIV le modèle simien a reçu, lors des challenges, des doses virales très élevées afin de s'assurer que tous les macaques seraient infectés en une fois. Pourtant il est bien établi que la probabilité de transmission humaine du HIV-1 par contact hétérosexuel est faible, et dépendante de la charge virale du donneur, et de facteurs de réceptivité du receveur. Ces études sur l'animal ont ainsi laissé entendre qu'il fallait de très fortes concentrations plasmatiques d'anticorps neutralisants pour protéger contre l'infection par le HIV. Par conséquent, une étude de 2009 par l'équipe de Hessel a consisté en l'infection de macaques à l'aide d'un virus chimère SIV-HIV, par contact muqueux répété à faible dose, jusqu'à ce que tous les animaux deviennent infectés. Un groupe a reçu des anticorps neutralisants humains reconnaissant un grand nombre de souches virales. Les conclusions de cette étude ont été que de faibles quantités d'anticorps neutralisants suffisent à réduire significativement le taux d'infection des animaux, en augmentant le nombre de challenges à effectuer avant qu'ils deviennent infectés, par rapport au groupe témoin. Ces quantités d'anticorps peuvent être engendrées suite à une vaccination, sous réserve d'utiliser des immunogènes appropriés. Si les vaccinations futures chez l'homme aboutissent à une telle réduction du taux de transmission, il s'ensuivra un impact très net sur la pandémie (Hessel *et al.*, 2009).

e) Différents types de vaccins

Différentes stratégies vaccinales ont été testées, à l'aide de virus entiers inactivés (Hohdatsu *et al.*, 1997), de cellules infectées fixées, de protéines (Huisman *et al.*, 1998) et de peptides recombinants et de l'ADN nu (Hosie *et al.*, 1998) (voir les tableaux 10 et 11). Ces essais dans le modèle félin du SIDA n'ont rencontré que des succès limités.

La majorité des vaccins vétérinaires commercialisés contre les virus courants sont des vaccins vivants modifiés. Ils contiennent un inoculum de virus vivant avirulent, qui est atténué par délétion moléculaire ou par des modifications naturelles.

Cette approche pose des problèmes pour réaliser un vaccin contre le FIV dans la mesure où des recombinaisons peuvent se produire entre le vaccin et une souche sauvage du virus et engendrer une réversion du vaccin à la souche sauvage. Pire encore, ces recombinaisons peuvent engendrer des virus nouveaux qui ont la capacité d'échapper à la réponse immunitaire et engendrer la maladie que le vaccin est censé prévenir (Uhl *et al.*, 2008). Le problème est le même pour le virus FeLV, lui-même responsable de syndrome d'immunodéficience, ainsi que des néoplasies. Les vaccins contre le FeLV sont généralement des virus entiers inactivés (aussi appelés « tués »). Du fait du succès de tels vaccins, de nombreuses expériences ont été basées sur les vaccins entiers inactivés ou les cellules entières infectées par le FIV et inactivées.

Tableau 10 : **Principales approches vaccinales du FIV évaluées chez l'animal et chez l'homme**

D'après Coutsinos *et al.*, 2008

Vaccins issus de virus entiers
Virus atténué Virus inactivé
Vaccins issus des gènes du VIH
ADN nu Vecteurs viraux Poxvirus (MVA, NYVAC, Canarypox/ALVAC), Herpesvirus, Adénovirus, Parvovirus, Picornavirus, Rhabdovirus, Paramyxovirus, Orthomyxovirus, Alphavirus, Flavivirus Vecteurs bactériens BCG, <i>Salmonella</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Shigella</i>
Vaccins issus des protéines du VIH
Protéines naturelles ou recombinantes Peptides synthétiques Lipopeptides
Combinaison d'immunogènes
Régimes de vaccination incluant une primo-vaccination suivie par un ou plusieurs rappels avec un immunogène différent

Tableau 11 : **Principaux candidats vaccins HIV-1 évalués chez l'homme**
D'après Coutsinos *et al.*, 2008

Approche vaccinale	Description	Exemples
Protéines d'enveloppe		rgp120, rgp160
ADN nu	Gènes du VIH insérés dans un plasmide ADN. Après l'injection, les protéines virales sont exprimées. Induisent principalement des réponses cellulaires	
Vecteurs viraux recombinants	Souches virales atténuées exprimant des gènes du VIH. La réplication de ces virus recombinants entraîne une synthèse des antigènes du VIH qui stimulent continuellement le système immunitaire. Induisent principalement des réponses cellulaires	MVA, NYVAC, canarypox, adenovirus, virus de la rougeole Virus de la stomatite vésiculaire. Poliovirus
Vecteurs bactériens recombinants	Souches bactériennes atténuées exprimant des gènes du VIH. La réplication de ces particules recombinantes entraîne une synthèse des antigènes du VIH qui stimulent continuellement le système immunitaire. Induisent principalement des réponses immunitaires cellulaires	BCG, salmonelle, listéria
Réplicons	Unité de replication formée par une molécule d'ADN contenant des gènes du VIH pouvant se répliquer de façon autonome dans une cellule. Induisent des réponses humorales et/ou cellulaires	<i>Adenoassociated virus</i> (AAV) Virus de la forêt de Semliki, virus de l'encéphalite équine
Peptides	Protéines naturelles/recombinantes ou peptides dérivés des protéines du VIH associés ou non à des adjuvants. Induisent des réponses humorales et/ou cellulaires	Lipopeptides

MVA : *modified vaccinia ankara* ; NYVAC : New York vaccinia.

Les différents vaccins figurés ci-dessous sont loin de représenter tous les essais vaccinaux qui ont eu lieu chez le chat, le singe et l'homme. Seuls quelques exemples de chaque sont figurés ici, soit parce qu'ils ont été commercialisés, soit parce qu'ils induisent une protection significative, soit parce que la technique qu'ils utilisent est prometteuse.

1) Vaccins vivants atténués

➤ *Propriétés d'un vaccin atténué*

Il s'agit d'un vaccin contenant une forme atténuée de l'agent infectieux. Le virus est atténué par divers procédés afin que son pouvoir pathogène vis-à-vis de l'organisme soit faible, voire nulle. Il peut s'agir de passages multiples en culture sur des cellules d'une espèce différente, ou une modification génétique, par mutagenèse dirigée. Ces virus conservent la capacité de se multiplier.

Les vaccins vivants contre le SIDA humain, bien qu'étant prometteurs en terme d'efficacité, ont soulevé des questions sur le plan de la sécurité, du fait de la possibilité de réversion à la virulence ou à la pathogénicité. Malheureusement, les modifications génétiques afin de diminuer le pouvoir pathogène de ces vaccins ont entraîné une diminution en parallèle de l'efficacité de la protection (Johnson *et al.*, 1999). D'autres cibles de mutagenèse, qui permettent l'optimisation de l'équilibre entre l'efficacité et la sécurité des vaccins vivants atténués, doivent être identifiées (Broche-Pierre *et al.*, 2005).

Chez le chat, les vaccins atténués n'ont généralement induit qu'une immunité cellulaire modérée avec des taux d'anticorps pourtant non négligeables, mais ont un succès minimal à nul envers un challenge avec des souches homologues de FIV (Uhl *et al.*, 2008). Néanmoins, une étude a apporté un pourcentage de chats protégés relativement important (trois animaux sur les neuf de l'étude), comparé aux autres travaux. Cette étude a utilisé un virus atténué, délété pour le gène *ORF-A* (Pistello *et al.*, 2005).

➤ *Un exemple de vaccin atténué contre le FIV*

- Construction du vaccin délété ORF-A

Tous les mutants de l'étude ont été générés à partir du plasmide recombinant p34TF10, qui a été digéré enzymatiquement (Pistello *et al.*, 2002). Les fragments obtenus ont été introduits dans le plasmide *EcoRV*. Une mutagenèse dirigée sur le gène *ORF-A* a eu lieu, puis les fragments ont été réintroduits sur p34TF10.

- Efficacité du vaccin délété ORF-A

La protéine ORF-A du FIV présente de nombreux rôles. Dans le contexte vaccinal, des délétions dans ce gène endommagent nettement la capacité de réplication active dans les lymphocytes félines, mais cette réplication peut toujours avoir lieu pratiquement normalement dans certains types cellulaires comme les macrophages dérivés des monocytes et les fibroblastes (Waters *et al.*, 1996 - Pistello *et al.*, 2002 - Gemeniano *et al.*, 2003).

Théoriquement, un virus atténué de la sorte peut être intéressant comme vaccin puisque l'incapacité de se répliquer dans les lymphocytes épargne ces cellules en les empêchant de décliner en nombre et en empêchant leur dysfonctionnement. De plus, la réplication presque normale dans d'autres types de cellules peut garantir la production en continu d'antigènes viraux en quantité suffisante pour assurer les réponses immunitaires anti-FIV protectrices (Pistello *et al.*, 2005).

Au cours de la période pré-challenge de 7 mois, (i) tous les chats ont présenté des infections similaires de grade modéré, (ii) ils ont montré des nombres normaux de lymphocytes dans le sang périphérique, et (iii) n'ont montré aucune preuve de la réversion d'ORF-A vers le type sauvage. Ainsi, le prérequis essentiel de stabilité génétique du virus atténué a été respecté.

L'isolement du virus après le challenge avec du FIV de sous-type A (FIV-Petaluma), à intervalles réguliers pendant la période d'observation de 15 mois, a montré que la résistance permise par la vaccination n'a pas empêché la surinfection par le virus du challenge. En effet, même si trois chats n'ont montré à aucun moment la présence de virus challenge, ce qui prouve que soit le virus n'a pas été prélevé dans l'échantillon, soit il a été masqué par un excès de virus vaccinal pré-existant, les autres ont tous montré la présence du virus challenge, soit de façon transitoire (trois chats), soit tout au long de la période d'observation (les trois chats restants). Chez la plupart des vaccinés, le FIV virulent utilisé pour le challenge n'a pas seulement infecté les individus mais a aussi prédominé par rapport au virus vaccinal, pendant des mois voire tout au long de la période d'observation. Une explication de ce phénomène pourrait être que le virus challenge a trouvé le système lymphoïde largement inoccupé par le virus vaccinal délété ORF-A. Toutefois, le virus challenge n'a produit que de très faibles changements voire aucun changement dans les niveaux d'infection pré-existants, et des signes cliniques marginaux à absents, ce qui indique que le virus vaccinal a créé une situation dans laquelle un virus homologue hautement virulent ne peut exprimer que très peu de son pouvoir pathogène.

Il est très difficile de transcrire ces résultats au SIDA humain dans la mesure où chez le HIV-1 il n'y a pas de gène accessoire ne permettant la réplication que dans les lymphocytes et cette absence autorise la réplication dans d'autres types cellulaires, comme c'est le cas d'*ORF-A* du FIV.

Même si à l'heure actuelle les vaccins atténués ne sont pas considérés comme utilisables pour lutter contre le SIDA humain, du fait du risque de réversion ou de recombinaison, dans le futur cette option pourrait être exploitée, compte tenu de l'expansion du SIDA et du développement de meilleures techniques pour créer des vaccins atténués (Pistello *et al.*, 2005).

L'utilisation des chats et des singes pour des essais de vaccination pourrait aider à évaluer le risque associé à l'utilisation de cette forme de vaccin.

2) Vaccins inertes

Les vaccins inertes sont composés de l'agent infectieux inactivé par la chaleur ou par un procédé chimique qui lui enlève son pouvoir infectieux sans supprimer sa capacité à déclencher une réponse immunitaire. Ces agents sont incapables de se multiplier, donc sans danger. En revanche, ils doivent être associés généralement à un adjuvant, afin d'augmenter leur pouvoir immunogène, et imposent des injections de rappel.

D'autres vaccins inertes sont mis au point en utilisant, non plus l'agent infectieux lui-même, mais seulement un ou plusieurs de ses antigènes. La première étape est d'identifier des protéines sans danger, mais capables de déclencher une réaction immunitaire suffisante. Ces antigènes sont ensuite isolés et purifiés.

➤ Vaccins sous-unitaires

Un grand nombre de vaccins composés de protéines codées par le virus, ou de fragments de celles-ci, a été testé. La plupart de ces vaccins sont fondés sur les protéines structurales, comme Gag et Env.

Ces vaccins ont ensuite été testés par challenge. La plupart du temps l'essai n'a pas été favorable. Dans le cas de l'utilisation de la glycoprotéine SU du FIV, on observe dans certaines études une réduction de la charge virale (Hosie *et al.*, 1996), parfois vraisemblablement avec la co-administration de cytokines félines administrées sous forme d'ADN.

L'accélération de l'infection liée à la vaccination a été observée à plusieurs reprises, avec des vaccins divers, incluant Gag (Huisman *et al.*, 1998), Env (Siebelink *et al.*, 1995) et la protéine ORF-A (Pistello *et al.*, 2006), même si dans ce dernier cas, l'accélération de la phase aiguë est suivie d'un meilleur contrôle de la charge virale plus tard au cours de l'infection.

- Vaccins sous-unitaire à base de protéines d'enveloppe

Les essais cliniques de vaccins HIV-1 sous-unitaires Env ont montré que les recombinants solubles gp120 ou gp140 (gp120 prolongé de gp41) étaient bien tolérés et induisaient la formation d'anticorps neutralisants contre les souches virales adaptées de laboratoire, mais pas contre les isolats viraux primaires (Jeffs *et al.*, 2004).

Ces vaccins ont induit une immunité stérilisante contre des challenge viraux homologues dans le modèle simien (Girard *et al.*, 1995).

- Vaccins sous-unitaires à base de protéines non-structurales

L'espoir que la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes exprimés très tôt au cours du cycle viral, puisse rapidement éliminer les cellules infectées, a conduit au développement des vaccins sous-unitaires basés sur le transactivateur viral Tat.

Toutefois, l'immunisation avec différentes formes de Tat n'a pas démontré d'efficacité contre le challenge viral dans le modèle simien (Silvera *et al.*, 2002 – Allen *et al.*, 2002) et une étude récente utilisant un vaccin recombinant adénovirus de type 5 (Ad5)-HIV Tat n'a pas montré de protection chez les singes rhésus contre un challenge SHIV (chimère de virus SIV et HIV), malgré la présence d'une réponse cellulaire spécifique de Tat et une réponse anticorps (Liang *et al.*, 2005).

➤ *Vaccins peptidiques*

Les approches vaccinales du HIV basées sur des peptides restent peu optimales, principalement du fait de la faible immunogénicité de ces composés. L'utilisation de la cytokine G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ne rend pas cette faible immunogénicité suffisante. Il est possible que des modifications telles que l'addition de lipides à ces peptides puisse augmenter suffisamment la réponse immunitaire pour en faire une approche viable (Gahery-Segard *et al.*, 2000).

De bien meilleures réponses LTC ont été enregistrées chez des hommes avec des vecteurs vivants tels que les vaccins vectorisés par de l'adénovirus recombinant. Il faudra donc nettement améliorer la stimulation immunitaire des vaccins peptidiques pour qu'ils puissent devenir des approches prometteuses (Spearman *et al.*, 2009).

➤ *Vaccins inactivés*

- Propriétés d'un vaccin inactivé

C'est un vaccin contenant une forme inactivée de l'agent infectieux. Le virus est inactivé (ou « tué »), généralement sous l'effet d'un traitement chimique. Il est alors incapable de se multiplier et de provoquer la maladie.

La protection permise par des vaccins inactivés composés de virus entier fixé sous forme de virions ou de cellules infectées fixées a été très étudiée (Lecollinet et Richardson, 2008). C'est un vaccin de ce type qui a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux Etats-Unis en 2002, et en Australie et en Nouvelle-Zélande en 2004 (Hosie *et al.*, 2009). Il s'agit du vaccin Fel-O-Vax FIV, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge Iowa.

- Un exemple de vaccin inactivé

❖ *Construction du vaccin Fel-O-Vax*

Le seul vaccin contre le FIV, autorisé à la vente depuis juillet 2002, est un vaccin entier adjuvé, à deux sous-types, constitué de cellules inactivées, infectées avec le sous-type A (souche Petaluma) et D (souche Shizuoka), ainsi que de virions libres (Uhl *et al.*, 2002). Deux types cellulaires ont été infectés respectivement par ces deux virus, puis ont été inactivés par du paraformaldéhyde (Hohdatsu *et al.*, 1997).

Le vaccin a une indication pour la prévention du FIV chez les chats présentant un risque d'exposition, comme les chats ayant un accès libre à l'extérieur, ceux qui vivent avec un chat infecté par le FIV, ou ont été exposés à un chat de statut FIV inconnu (Crawford et Levy, 2007).

❖ *Efficacité du vaccin Fel-O-Vax*

L'efficacité de ce vaccin à deux sous-types a été testée par plusieurs études, car il s'agissait initialement du test du prototype, et non du vaccin tel qu'il a ensuite été commercialisé :

- Dans une étude de 1997, 100% des chats vaccinés avec le prototype vaccinal contre les souches Petaluma et Shizuoka (respectivement de sous-types A et D) étaient protégés contre des challenges avec ces mêmes souches (Hohdatsu *et al.*, 1997).

- Le vaccin Fel-O-Vax FIV commercialisé a initialement montré des taux de protection entre 67 et 84% contre un challenge avec une souche hétérologue FIV de sous-type A, pour un taux d'infection de 74 à 90% des animaux témoins non vaccinés (Uhl *et al.*, 2002).

- Dans l'étude de Kusuhara vue auparavant, une épreuve de challenge par contact, pendant une période de 28 semaines, a montré une protection totale des chats vaccinés vis-à-vis des chats infectés par un virus de sous-type B (Kusuhara *et al.*, 2005). Des résultats similaires ont été démontrés avec une épreuve challenge, par inoculation cette-fois, avec un virus FIV de sous-type B (Pu *et al.*, 2005).

Le sous-type B est considéré comme le plus présent aux Etats-Unis, suivi par le sous-type A (Bachmann *et al.*, 1997). Ainsi, la protection observée avec ce vaccin est géographiquement pertinente. Il en serait de même en France, où les sous-types A et B sont majoritaires, mais il n'y a pas d'AMM pour l'utilisation de ce vaccin en France.

Les travaux des équipes de Pu et de Uhl ont montré que, que ce soit avec les vaccins à sous-type unique FIV-Petaluma d'une part, FIV-Shizuoka d'autre part, ou ceux à deux sous-types, les animaux vaccinés ne présentent pas d'anticorps AFI (Uhl *et al.*, 2002 – Pu *et al.*, 2005).

La protection de 100% avec le Fel-O-Vax® contre un virus de sous-type B suggère que la spécificité de sous-type n'est pas un facteur d'efficacité vaccinale. Ces résultats montrent qu'un vaccin à deux sous-types peut induire une immunité prophylactique large et conférer une protection contre un challenge viral de sous-type hétérologue (Pu *et al.*, 2005).

3) Vaccins recombinants

➤ *Propriétés d'un vaccin recombinant*

Les vaccins recombinants vivants sont constitués d'une souche virale ou bactérienne ou d'un plasmide, non pathogène pour l'homme, servant de vecteur pour les gènes codant pour les antigènes cibles. En général, ces vaccins sont construits en retirant une séquence de gènes codant pour des protéines virales très importantes, ce qui rend leur réplication défectueuse, et en utilisant l'espace vacant pour insérer des gènes d'intérêt.

L'avantage d'un vecteur recombinant par rapport aux vaccins inertes est sa plus grande immunogénicité car il va exprimer les gènes d'intérêt dans l'organisme et induire la synthèse des antigènes qui vont stimuler en continu le système immunitaire (Coutsinos *et al.*, 2008). Les vecteurs recombinants à base d'Ad5 sont, à ce jour, les vecteurs les plus immunogènes chez l'homme.

Les adénovirus sont des virus à ADN non enveloppés, qui infectent classiquement les hommes au cours de l'enfance. Ils ont été très étudiés en tant que plateforme vaccinale car l'efficacité de transduction des gènes d'intérêt est très élevée, ils sont faciles à manipuler et atteignent rapidement des titres viraux élevés en culture. De plus, les recombinants à base d'adénovirus peuvent porter des insertions de transgènes de taille élevée (jusqu'à 8 kb), en retirant des régions telles que E1 ou E3 (Schoenly et Weiner, 2008).

Une liste des vecteurs viraux et bactériens utilisés pour le HIV-1 est représentée par le tableau 12, afin de montrer la complexité et le nombre de vaccins qu'il est possible de réaliser.

Tableau 12 : **Vecteurs viraux et bactériens de vaccins HIV**

D'après Veljkovic *et al.*, 2008

Les vecteurs viraux	Adénovirus Canarypoxvirus Fowlpoxvirus Herpès simplex Poliovirus Virus de l'encéphalite équine du Vénézuéla Virus Epstein-Barr Virus de l'Hépatite B Virus Influenza Virus de la rage Virus de la stomatite vésiculeuse Virus de la vaccine
Les vecteurs bactériens	<i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Salmonella Shigella <i>Streptococcus gordonii</i>

➤ *Rappel sur les essais cliniques*

Un essai clinique est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains. Les essais cliniques de médicaments poursuivent trois objectifs essentiels : établir ou vérifier, selon le cas, certaines données pharmacodynamiques (dont le mécanisme d'action du médicament), thérapeutiques (efficacité et effets indésirables) et pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des substances actives) (CHU Toulouse, 2009).

- Phase pré-clinique

Elle consiste en l'étude de la molécule, de sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, ainsi que l'étude des organes cibles. Le but est de déterminer la dose létale 50. Bien souvent l'extrapolation à l'homme est difficile.

- Phase I

Il s'agit des premiers essais d'un médicament chez l'homme. La phase I a pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du médicament chez l'homme sera établi, c'est-à-dire l'étude de la cinétique et du métabolisme chez l'homme de la substance étudiée.

Les essais de phase I incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte.

- Phase II

Elle consiste à déterminer la dose optimale du médicament concerné par l'étude et de contrôler les effets secondaires.

La phase II A (phase II précoce) permet d'étudier, chez l'homme, la (les) propriété(s) pharmacodynamique(s) dont celles déjà mises en évidence chez l'animal. Elle a pour but

également de parfaire la connaissance de la pharmacocinétique. Les essais des phases II A incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte.

Les objectifs poursuivis par la phase II B sont multiples et peuvent être :

- la mise en évidence de l'efficacité thérapeutique,
- la détermination de la posologie,
- l'étude des relations effets/concentrations circulantes,
- la mise en évidence des facteurs pouvant modifier la cinétique (affections concomitantes, terrains spécifiques),
- la mise en évidence d'effets indésirables à court terme.

Les essais de phase II B incluent un nombre limité de malades, souffrant de l'affection visée. Le groupe doit être le plus homogène possible. La durée d'exposition au médicament est habituellement courte ou peu prolongée.

- Phase III

Les objectifs poursuivis sont :

- la confirmation et l'extension des résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi ;
- l'évaluation du bilan efficacité/sécurité à moyen et éventuellement à long terme ;
- l'étude des effets indésirables les plus fréquents ;
- l'observation des autres caractéristiques propres au médicament (par exemple, les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, les facteurs, tel l'âge, pouvant modifier les résultats, *etc.*).

C'est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. La population retenue est moins homogène que pour les phases précédentes et les conditions lors de ces essais aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation. La durée de l'exposition est parfois longue. Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double aveugle avec randomisation, bien que d'autres schémas soient acceptables, notamment pour les essais de sécurité d'emploi à long terme.

- Phase IV

Ces essais, réalisés après l'AMM et dans les indications d'emploi prévues par celle-ci, visent à :

- affiner la connaissance du médicament,
- affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables,
- évaluer la stratégie du traitement,
- adapter la posologie pour des cas particuliers non pris en compte lors des essais précédents.

Les essais de phase IV nécessitent souvent un nombre très important de patients. La population retenue est peu homogène. Ils peuvent mettre en évidence des effets indésirables rares, ou des complications à long terme (CHU Toulouse, 2009).

L'année 2003 a vu aux Etats-Unis et en Thaïlande l'échec de deux études cliniques de Phase III de VaxGen (AIDSVAX ; VaxGen Inc, Brisbane, CA, USA), qui est un vaccin recombinant HIV-1 - gp120 présentant deux glycoprotéines représentant les sous-types B et E (Cohen, 2003). Ce vaccin ne conférait aucune protection contre l'infection par le HIV.

Ces échecs ont été suivis en 2007 de l'interruption de la Phase II B d'un vaccin commercialisé par la société Merck (vaccin recombinant Ad5-HIV *gag, pol, nef* de sous-type B) (Robb, 2008). Il en a résulté une remise en question d'autres études cliniques programmées.

Lors de cette étude STEP de Merck, des volontaires appartenant à des populations à risque de transmission du HIV ont reçu trois injections d'un mélange de trois recombinants vivants non-réplicatifs Ad5-HIV *gag*, *pol*, *nef*. Les résultats ont été les suivants :

- Dans le groupe présentant une faible réponse en anticorps anti-Ad5, le nombre d'infections était identique dans le groupe vacciné (20/382) et le groupe placebo (20/394), mais les charges virales n'étaient pas diminuées dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo.
- D'autre part, dans le groupe présentant une forte réponse anticorps anti-Ad5, le nombre d'infections était significativement plus élevé dans le groupe vacciné (29/532) que dans le groupe placebo (13/528) (Girard, 2008).

Ces chiffres présentent un grand intérêt à être étudiés.

- L'augmentation significative du nombre d'infections dans le groupe vacciné pourrait s'expliquer par la présence d'individus qui avait une immunité anti-Ad5 pré-existante. En effet, il y a eu chez ces individus, activation des LT CD4+ mémoires spécifiques de l'Ad5, présents avant la vaccination. Les cellules CD4+ CCR5+ ainsi activées sont les cibles privilégiées du HIV, et ont donc pu faciliter l'infection. Cette hypothèse ne peut être vérifiée dans la mesure où il n'y a pas eu de témoins vaccinés uniquement avec un vecteur Ad5 qui n'exprimait pas d'antigènes du HIV (Klonjowski *et al.*, 2009).

- Une seconde remarque est que cette immunité préexistante contre les adénovirus de type 5 a très nettement diminué l'immunogénicité dirigée contre l'insert du vaccin recombinant, et a pu en limiter l'intérêt (Schoenly et Weiner, 2008).

Pour ce qui est de la baisse d'immunogénicité, il serait sans doute préférable à l'avenir de ne plus utiliser de vecteur contre lequel la population à vacciner possède une immunité de base, ce qui complique le choix du vecteur (Girard, 2008). Néanmoins, des études utilisant des altérations chimiques, des vecteurs Ad chimériques, des vecteurs Ad de chimpanzés ou des sérotypes Ad humains rares sont en développement (Schoenly et Weiner, 2008).

Pour le risque d'aggravation de l'infection suite à la vaccination, une alternative serait d'identifier clairement les caractéristiques de tels vaccins, ce qui peut être effectué dans le modèle félin, étant donné que ce phénomène est chez lui très largement décrit (Klonjowski *et al.*, 2009).

Les résultats d'un autre essai clinique en phase III, sur l'effet d'un double vaccin, ont été très récemment rendus publics, et démontrent une efficacité partielle de cette vaccination humaine contre le HIV-1 (Rerks-Ngarm *et al.*, 2009). Il s'agit de quatre injections de primo-vaccination à l'aide d'un vaccin recombinant vectorisé avec du canarypoxvirus (ALVAC-HIV [vCP1521], Sanofi-Pasteur) suivies de deux injections « booster » (rappel) du vaccin recombinant HIV-1 - gp120 AIDSVAX B/E. L'étude a porté sur 16 042 personnes volontaires séronégatives, de 19 à 30 ans, en Thaïlande, entre les années 2003 et 2009. Parmi les personnes ayant reçu le placebo, soit la moitié de l'effectif, 74 ont été infectées par le HIV-1, contre 51 chez celles qui avaient été vaccinées. La réduction du risque est de 31,2 %, résultat significatif. Toutefois, la comparaison des individus vaccinés et ayant reçu le placebo ne montre pas de différences significatives entre leurs charges virales respectives ou leurs nombres de LT CD4+ post-infection (Rerks-Ngarm *et al.*, 2009).

Ces résultats peuvent paraître surprenants dans la mesure où ils font appel au vaccin AIDSVAX qui n'a démontré aucune efficacité dans un précédent essai vaccinal, et au vaccin vectorisé par du canarypox, qui d'après Russell *et al.* était considéré comme insuffisamment immunogénique (Dolin, 2009).

- Les premières réflexions qui ont émergé de cet essai sont que dans cette étude, la population était constituée majoritairement de personnes à risque faible de contamination (47,5 %) ou à risque modéré (28,4 %), et le mode de transmission majeur de l'infection était les relations hétérosexuelles. En revanche, les essais précédents de vaccins gp120 étaient réalisés chez des

populations à risque élevé : des hommes ayant des rapports homosexuels, ou des personnes s'injectant des drogues par voie intra-veineuse (Dolin, 2009). Il semblerait que les conditions de protection vaccinale contre la transmission chez les personnes à risque faible ou par rapport hétérosexuel soient différentes ou moins rigoureuses que chez les individus à risque élevé.

- L'utilisation des doubles vaccins avec des injections « booster » semble modifier quantitativement et qualitativement la réponse immunitaire par rapport à l'utilisation des vaccins pris individuellement, ce qui offre des possibilités nouvelles, mais les corrélats de protection ne sont pas encore compris.

- De plus, certains individus étaient séropositifs avant même la fin du protocole vaccinal, donc avant que la vaccination puisse être efficace. Ces individus ont alors été retirés de l'étude, et c'est seulement ainsi que les résultats ont été significatifs, ce qui démontre bien que ces chiffres sont très modestes. Loin de constituer un vaccin d'utilisation courante, ce nouveau protocole de vaccination a pour but de démontrer que la vaccination contre le HIV est dorénavant possible, et va permettre de mieux étudier les corrélats de protection pour les vaccins futurs.

4) Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont difficiles à classer, car injectés sous forme d'ADN nu, ils appartiennent aux vaccins inertes, mais lorsqu'ils sont intégrés dans un vecteur il s'agit de vaccins recombinants, d'où ce paragraphe à part. On ne parlera ici que de l'utilisation de l'ADN nu, puisque les vaccins recombinants ont déjà été traités.

La vaccination ADN, ou immunisation génique, consiste en l'injection d'ADN plasmidique nu contenant des gènes viraux placés sous le contrôle d'un promoteur eucaryote (Coutsinos *et al.*, 2008). L'utilisation d'ADN purifié offre de nombreux avantages : facilité de conception, simplicité de préparation, stabilité chimique du vaccin, induction d'une réponse immunitaire spécifique de l'insert et possibilité d'immuniser sans nécessairement avoir identifié l'épitope optimal (Coutsinos *et al.*, 2008).

L'injection d'ADN codant pour des protéines du HIV ou du SIV induit chez le macaque et le chimpanzé des réponses immunitaires humorales et/ou cellulaires de type LTC (Egan *et al.*, 2000).

Des expériences avec des vaccins à ADN contre le FIV ont montré qu'ils induisaient de bonnes réponses immunitaires cellulaires, à la fois cytolytiques et non-cytolytiques, mais produisaient une faible réponse humorale (Dunham, 2006).

Même si l'on n'attend pas de ces vaccins stimulant la réponse cellulaire qu'ils confèrent une protection contre l'infection par le HIV, ils devraient permettre aux vaccinés qui s'infectent de contrôler la réplication du virus et de réduire les charges virales, ce qui implique une plus faible probabilité de transmettre le virus à des partenaires séronégatifs (Girard *et al.*, 2006).

Puisque la thérapie antirétrovirale n'est pas économiquement viable dans les pays en développement, l'immunisation par injection d'ADN est un modèle attractif de vaccin du fait de sa stabilité et de son coût abordable (Hosie *et al.*, 1998).

f) Leçons tirées de ces essais vaccinaux et modifications à apporter

- Ces échecs vaccinaux montrent que ce n'est pas le principe de ces vaccins qui est à remettre en cause (anticorps neutralisants ou immunité cellulaire), mais les caractéristiques des préparations utilisées et les modalités de leur application.

- D'autre part, les tests utilisés pour mesurer leur immunogénicité n'ont pas permis d'en extrapoler l'éventuelle inefficacité.

Ni les anticorps neutralisants mesurés par neutralisation de souches de virus CXCR4 en culture de lymphocytes (Cohen, 2003), ni les réponses LT CD8+ mesurées par ELISpot (Enzyme-Linked Immunosorbent spot assay) IFN- γ sur les lymphocytes du sang périphérique (Robb, 2008), ne constituent des corrélats de protection immunitaires appropriés. Par ailleurs, ce n'est pas parce que les LT CD8+ sécrètent des cytokines en réponse à une vaccination que ces LTC sont capables de reconnaître les épitopes d'une cellule infectée par le HIV.

Girard pense qu'il faut tenter de mieux définir et valider les corrélats immunitaires de protection, continuer à améliorer le design et la formulation des antigènes et les protocoles de vaccination, afin d'atteindre plusieurs objectifs :

- Parvenir à induire des anticorps neutralisant les souches virales indépendamment de leur sous-type («neutralisation cross-clade»).
- Parvenir à induire des LTC de haute avidité, multi-fonctionnels, capables de bloquer la réplication du virus (Girard, 2008).

Par ailleurs, il apparaît nécessaire de générer par la vaccination une barrière au niveau des muqueuses, génitales, ano-rectales et intestinales. En effet, la majorité des infections par le HIV-1 ont lieu à travers une barrière muqueuse, et les muqueuses constituent un site actif de réplication virale, aussi bien pour le HIV que pour le SIV. L'induction à la fois de LTC et d'IgA, spécifiques d'antigènes, au niveau de ces sites critiques pourrait constituer une première ligne de défense, avec une activité des effecteurs immédiate. Il est rapporté que dans les modèles murins et simiens, les LTC au niveau des muqueuses, et non les LTC systémiques, sont nécessaires pour protéger contre la transmission virale à travers la muqueuse. L'induction de LTC ayant pour cible les muqueuses aura une grande importance dans l'efficacité des vaccins contre le HIV-1. Des LTC spécifiques du HIV au sein de la muqueuse pourrait éliminer les cellules infectées à ce niveau et ainsi empêcher la dissémination systémique du virus (voir figure 30) (Schoenly et Weiner, 2008).

De manière chiffrée cette fois, l'importance d'agir spécifiquement à ce site est illustrée par l'étude suivante. Il a été montré que le SIV pénétrant par voie vaginale atteint les LT de la sous-muqueuse en 4-5h, se multiplie localement pendant 2-3 jours, atteint les ganglions iliaques en 3-5 jours pour finalement se retrouver dans tout le système lymphoïde vers 10-12 jours (Girard, 2008). D'où l'importance d'une action rapide au site initial de contamination.

Ainsi, certains auteurs se sont focalisés sur les moyens d'induire une réponse immunitaire muqueuse. Il est rapporté qu'il est nécessaire d'utiliser un protocole comportant au moins une immunisation par voie muqueuse. Il en existe deux exemples, qui sont à l'étude chez la souris : l'immunisation par voie nasale et la voie sub-linguale.

L'immunisation par voie nasale permet d'induire une réponse immunitaire significative au niveau du tractus génital féminin chez la souris (Buonaguro *et al.*, 2007).

Une nouvelle voie vaccinale qui sera explorée dans les années à venir est la voie sub-linguale, qui s'avère plus sûre que la voie intranasale pour l'utilisation de vaccins vivants, dans une étude récente chez la souris (Cuburu *et al.*, 2007).

Les vaccins par voie nasale sont également à l'étude chez le chat, envers le FIV. Ils ont l'avantage d'être faciles à administrer, et avoir eux-aussi la capacité d'induire une réponse immunitaire vaginale, en faisant des candidats idéaux pour les vaccins contre le HIV-1. Toutefois, dans cette étude, l'immunisation par p24Gag, un immunogène non répliatif, nécessite la co-administration d'un adjuvant, tel que LT(R192G) (Leavell *et al.*, 2005).

Enfin, il semble nécessaire de tester l'efficacité des nouveaux vaccins dans le modèle simien/SIV avant d'aller en Phase II B ou III chez l'homme. Aussi il faut s'assurer que le vaccin va diminuer la charge virale chez les individus vaccinés.

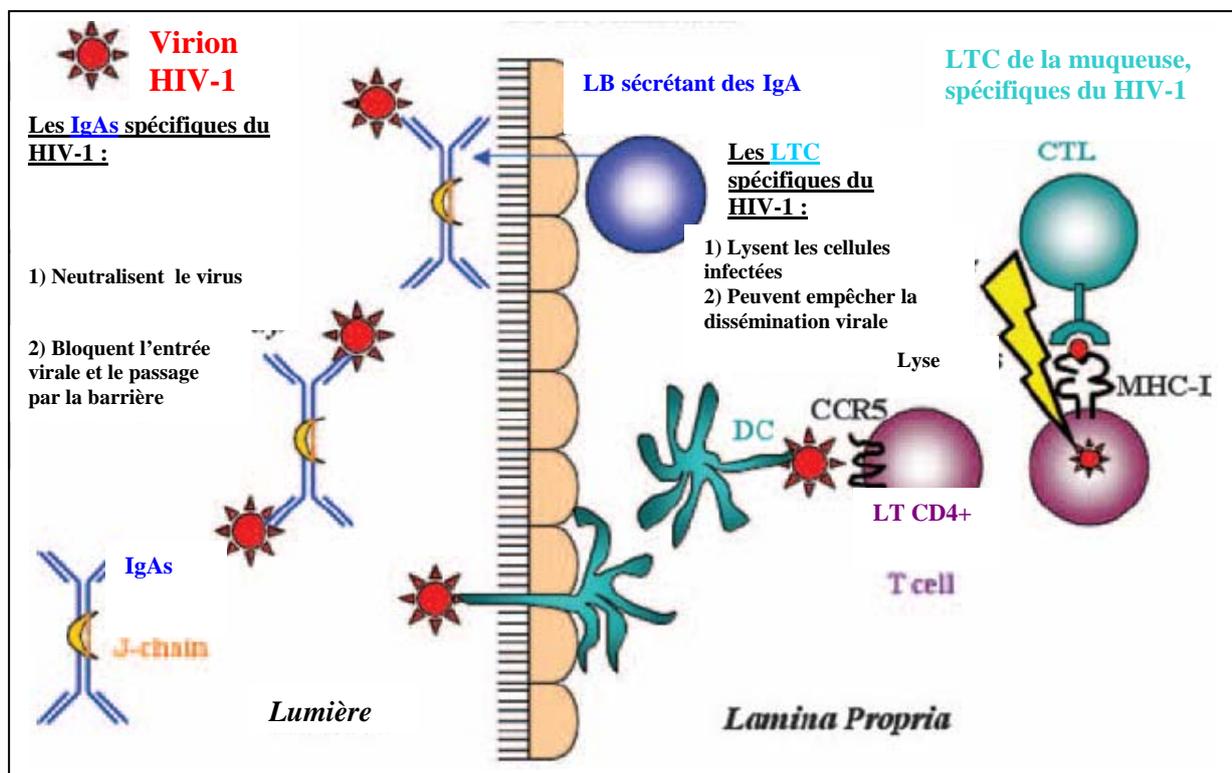
L'idéal serait que ce vaccin induise une protection croisée contre un challenge hétérologue (SIVmac251 vs SIVsmE660 par exemple) (Girard, 2008).

Le nouveau double vaccin dont les résultats ont été publiés récemment montre aussi l'intérêt de l'utilisation des injections « booster » à l'aide de différents vaccins, notamment recombinants, même si les taux de protection sont encore assez faibles.

Il reste encore beaucoup à comprendre avant de créer des vaccins efficaces chez le singe, le chat et l'homme, contre les différents sous-types viraux existants. Parmi les autres méthodes de lutte actuelles contre le SIDA figurent les traitements médicaux, symptomatiques donc non spécifiques, ou rétroviraux, sans oublier de traiter les infections opportunistes.

Figure 30 : **Intérêt de l'induction d'une immunité au niveau des muqueuses, induite par la vaccination**

D'après Schoenly et Weiner, 2008



Le HIV étant initialement transmis par les muqueuses, des anticorps IgA spécifiques pourraient neutraliser le virus ou empêcher sa fixation ou son entrée au niveau des muqueuses. Des LTC spécifiques du HIV pourraient lyser les cellules infectées qui présentent les antigènes viraux via le CMH I, empêchant ainsi l'entrée dans les compartiments systémiques.

IgAs : IgA sécrétante

C. Les traitements des infections rétrovirales humaines et félines

De nombreuses stratégies ont été tentées pour lutter contre les infections rétrovirales. Les traitements palliatifs, notamment symptomatiques, sont couramment utilisés par les vétérinaires ; mais de plus en plus l'utilisation de thérapies antivirales se développe, avec l'utilisation par exemple des interférons. Les traitements suivants sont essentiellement ceux utilisés chez le chat lors d'infection au FIV.

1. Traitements palliatifs

a) Traitement symptomatique chez le chat

Si les chats infectés présentent des symptômes, un diagnostic précis et rapide permet une intervention précoce. Beaucoup répondent bien à un traitement approprié, même si une thérapie plus longue ou agressive que chez les individus asymptomatiques peut s'avérer nécessaire, comme c'est le cas par exemple pour les antibiotiques.

Certains cliniciens rapportent avoir de bons résultats avec les corticostéroïdes et d'autres traitements immunosuppresseurs chez les infectés présentant une stomatite chronique, mais leur utilisation est controversée du fait des effets secondaires (Hosie *et al.*, 2009). La griséofulvine pouvant entraîner une aplasie médullaire ne doit pas être utilisée (Shelton *et al.*, 1990).

Une étude sur l'utilisation de la lactoferrine bovine a démontré des effets bénéfiques sur les lésions de stomatites et gingivites chez les chats infectés par le FIV ou d'autres agents, lorsque les traitements classiques à l'aide d'antibiotiques et de glucocorticoïdes s'avéraient inefficaces (Sato *et al.*, 1996). L'amélioration des lésions est obtenue au bout de sept jours, et ne persiste que si le traitement est maintenu. L'administration orale de la lactoferrine coïncidait avec une augmentation de l'activité de phagocytose des polynucléaires neutrophiles, en plus de l'effet habituel d'inhibition de la croissance microbienne par chélation du fer. Ce traitement peut être recommandé, en association avec les antibiotiques et les corticoïdes, car il n'entraîne aucun effet secondaire.

b) Traitement spécifique des infections opportunistes

Il va de soi qu'il faut traiter par antibiothérapie les surinfections bactériennes qui surviennent lors des stades avancés de la maladie, aussi bien chez l'homme que chez le chat, mais il y a des cas qui nécessitent une attention particulière:

Lors de coinfections virales avec les virus de l'hépatite B ou C, le SIDA humain accélère l'atteinte hépatique, ce qui aggrave l'hépatotoxicité des traitements antirétroviraux et diminue leur efficacité. Il apparaît donc nécessaire de rechercher la présence de certains agents infectieux lors de SIDA. Un traitement spécifique de ces infections opportunistes sera alors nécessaire. Toutefois, la stratégie à utiliser n'est pas encore bien définie. Pour ce qui est des patients présentant une hépatite B, sans indication pour le traitement contre le HIV (*e.g.* un nombre de LT CD4+ > 350/mm³), certains auteurs conseillent d'éviter les molécules actives qui ont une activité à la fois sur le virus de l'hépatite et sur le HIV (*e.g.* l'emtricitabine, la lamivudine, l'entcavir ou le tenofovir) (Sulkowski, 2008). Pour ceux dont l'infection par le HIV doit également être traitée, la plupart des experts recommandent l'utilisation de deux agents actifs contre l'hépatite B (*e.g.* tenofovir avec soit l'emtricitabine, soit la lamivudine).

La vaccination contre l'hépatite B est indiquée pour les individus atteints du HIV ou appartenant à une population à risque (Sulkowski, 2008).

c) Utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques humains

1) La Filgastrim, ou rHuG-CSF

La Filgastrim, une cytokine recombinante humaine (granulocyte colony-stimulating factor human recombinant : rHuG-CSF) a été utilisée chez des chats présentant une neutropénie sévère. Cette cytokine augmente la réponse immunitaire en attirant les macrophages et en induisant leur maturation, ce qui augmente la présentation d'antigènes (Spearman *et al.*, 2009).

Ainsi, elle permet d'augmenter le nombre de polynucléaires neutrophiles, ce qui peut s'avérer utile en cas d'infection ou de myélosuppression secondaire à une chimiothérapie. Toutefois, elle présente des inconvénients, notamment son coût, et la possibilité d'entraîner une augmentation de la charge virale. Par ailleurs, son utilisation répétée conduit à la formation d'anticorps dirigés contre celui-ci, mais aussi contre l'équivalent félin de la molécule, présent naturellement chez le chat infecté. Des efforts devraient être mis en place dans le futur pour produire la molécule féline rFeG-CSF, qui peut être utilisée efficacement, à long terme, et sans production d'anticorps bloquant l'activité de la molécule (Phillips *et al.*, 2005).

L'utilisation de la Filgastrim chez l'homme est couramment effectuée en association avec les thérapies antirétrovirales. Toutefois, les résultats sont mitigés :

Une étude a montré que le nombre de leucocytes augmente effectivement lors de neutropénie, mais parfois la réplication du HIV-1 s'en voit augmentée également, si l'ajout concomitant d'antirétroviraux n'est pas effectué (Arai *et al.*, 2000). En revanche, il a été démontré que la combinaison de la Filgastrim avec les antirétroviraux, notamment l'AZT (ou zidovudine), peut dans certains cas augmenter la sensibilité des monocytes/macrophages infectés à ces médicaments antiviraux (Arai *et al.*, 2000).

Ainsi, il est nécessaire de considérer l'effet bénéfique recherché avant d'employer ces molécules.

2) L'erythropoïétine

L'erythropoïétine (EPO) est disponible comme médicament humain recombinant et s'utilise classiquement lors d'anémie non-régénérative secondaire à une insuffisance rénale chronique, ayant entraîné un défaut de sécrétion d'erythropoïétine.

Les chats atteints du FIV présentant une anémie, traités à 100 UI/kg par voie sous-cutanée toutes les 48h, montrent une augmentation progressive du nombre d'érythrocytes et de leucocytes (Arai *et al.*, 2000). Aucune augmentation de la charge virale n'a été observée, ce qui fait de l'erythropoïétine humaine une molécule d'utilisation sûre. Une production d'anticorps dirigés contre la molécule s'effectue bien plus tardivement que pour la Filgastrim dans cette étude : aucun des chats n'en présente au bout de deux semaines de traitement ; 30% des chats en présentent au bout d'un mois de traitement (Arai *et al.*, 2000).

3) L'insulin-like growth factor-1

L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) est aussi disponible comme molécule recombinante humaine qui induit une croissance thymique et stimule la fonction des LT. Le traitement par ce produit pendant 12 à 20 semaines conduit à une augmentation significative de la taille du thymus et à la régénération de son cortex, ce qui restaure au bout de 14 semaines le pool de LT périphériques chez les chats atteints expérimentalement par le FIV (Hosie *et al.*, 2009). Ce traitement pourrait être envisagé chez les chats infectés jeunes, qui présentent suite à l'infection une atrophie rapide du thymus, mais aucune étude n'a encore démontré d'efficacité dans cette population.

Chez l'homme, il a été montré que l'apparition d'effets secondaires, notamment des myalgies, des oedèmes et un diabète peut en limiter l'utilisation (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

2. Thérapies antivirales utilisées chez le chat, communes avec l'homme

En plus du traitement symptomatique des infections opportunistes, la chimiothérapie antivirale peut être utilisée sur l'infection par le FIV, comme c'est le cas aussi pour le HIV-1. Le FIV étant un virus d'importance vétérinaire majeure, il a été intéressant, dans un premier temps, de tester sur des chats infectés les molécules antivirales humaines qui entraînaient chez

l'homme une amélioration clinique lors d'infection par le HIV-1, afin de trouver pour les chats un traitement adéquat. D'autres molécules et techniques sont à l'étude, comme nous le verrons à la fin de ce chapitre.

Les cibles classiques des thérapies antirétrovirales sont représentées dans la figure 31, il s'agit de la reverse transcriptase, de l'intégrase et de la protéase.

Figure 31 : **Représentation des cibles des thérapies antirétrovirales**
D'après Dupuis *et al.*, 2009



Les traitements nouveaux de l'infection par le HIV-1 incluent l'utilisation d'inhibiteurs compétitifs du récepteur cellulaire, qui bloquent l'entrée du virus au niveau membranaire et empêchent la fusion du virus et de la cellule cible.

D'autres étapes du cycle viral ont été prises pour cibles des médicaments : l'entrée dans le noyau, l'intégration et l'assemblage des virions. Une approche alternative est de prendre pour cibles les groupes de glycanes à la surface des glycoprotéines virales d'enveloppe ; cette approche est capable d'inhiber l'infection par le HIV-1 *in vitro*. Balzarini suggère qu'une seconde utilisation de cette approche serait d'entraîner des mutations sur les glycanes de ces virus qui ne sont pas ordinairement reconnus par les anticorps, pour améliorer la neutralisation (Dunham et Graham, 2008).

Malheureusement, la plupart de ces traitements ne vont probablement pas devenir utilisables chez les petits animaux, car ils sont très spécifiques du HIV et ont des coûts très élevés. Par ailleurs, n'étant pas encore sujets à des études, ces traitements peuvent être associés à des effets secondaires non connus, d'où leur utilisation à privilégier chez les animaux présentant des symptômes.

a) Les dérivés nucléosidiques

1) La zidovudine

La zidovudine, ou AZT (3'-azido-2',3'-dideoxythymidine) est un analogue de nucléoside (un dérivé de la thymidine), qui bloque la reverse transcriptase rétrovirale.

Les analogues nucléosidiques sont des composés qui, pour être actifs, doivent être phosphorylés par la thymidine kinase virale et les kinases cellulaires non spécifiques en métabolites actifs (5'-triphosphates), analogues des nucléotides naturels. Sous cette forme, ils sont incorporés par la RT dans la chaîne d'ADN proviral en formation. Ils bloquent alors la transcription de l'ADN proviral et donc la réplication virale en empêchant l'incorporation de nouveaux nucléosides. Ce processus est celui de la « terminaison de chaîne » qui a lieu par empêchement de la liaison 3'5' phosphodiester (Dupuis *et al.*, 2009).

L'AZT inhibe la réplication du FIV *in vitro* et *in vivo* ; il peut réduire la charge virale plasmatique, augmenter le rapport CD4/CD8, améliorer le statut clinique, immunologique, et la qualité de vie des chats infectés. Sur un essai contrôlé par placebo, l'AZT a amélioré les stomatites sur des chats naturellement infectés (Hartman *et al.*, 1995).

La posologie appropriée est de 5-10 mg/kg toutes les 12h, *per os* ou par voie sous-cutanée. La dose maximale est à utiliser avec précaution car les effets indésirables peuvent se produire (Hartman *et al.*, 1995).

Au cours du traitement, une numération-formule sanguine complète doit être réalisée toutes les semaines le premier mois, car l'anémie arégénérative est courante, surtout aux doses les plus élevées. Si les valeurs sont stables, un contrôle mensuel est suffisant. Les chats ayant une myélosuppression ne devraient pas être traités (Hosie *et al.*, 2009).

Des études sur des chats infectés traités pendant deux ans ont montré que l'AZT est bien tolérée. Certains chats peuvent montrer une légère diminution de l'hématocrite les trois premières semaines, qui se résoud spontanément, même si le traitement n'est pas arrêté. Si l'hématocrite chute en dessous de 20%, le traitement doit être arrêté, et l'anémie se résoudra la plupart du temps en quelques jours (Hartman *et al.*, 1995).

Tout comme pour le HIV-1, des mutants du FIV résistants à l'AZT peuvent se développer dès 6 mois après le début du traitement.

2) La lamivudine

La lamivudine (3TC) est un autre analogue de nucléoside, qui induit rapidement des mutations qui peuvent annuler les mutations engendrées par l'AZT, permettant à l'activité antivirale de cette dernière de persister chez l'hôte. Ainsi, une association entre ces deux molécules paraît prometteuse de prime abord (Arai *et al.*, 2002).

Chez les patients infectés par le HIV-1, il est rapporté que l'association a un effet soit additif, soit synergique entraînant une décroissance de la charge virale, une augmentation de la fonction et du nombre des LT CD4+, qui se traduit par exemple par une diminution du risque de transmission verticale du virus (Arai *et al.*, 2002).

Contrairement à ces résultats, cette étude de 2002 n'a pas été concluante pour l'usage thérapeutique de l'association AZT/3TC sur le FIV, car la diminution de la charge virale n'a pas été obtenue sur les chats infectés chroniquement. L'effet est en revanche très net si le traitement est administré quelques jours après la contamination, ce qui est difficilement envisageable en pratique vétérinaire.

3) Le PME A

Le PME A (9-(2-phosphonmethoxyethyl)adenine), un autre dérivé nucléosidique, est un inhibiteur sélectif de la réplication du HIV *in vitro*. Le PME A bloque de façon efficace la

réplication du FIV *in vitro* dans les thymocytes. Lorsqu'il est administré à des chats à des doses de 20, 5 ou 2 mg/kg par jour, il entraîne une suppression dose-dépendante de la réplication du FIV et de la production spécifique des anticorps dirigés contre ce virus. Les chats séropositifs présentant des signes d'infections opportunistes (gingivite, stomatite et diarrhée) voient une amélioration clinique pendant la durée du traitement (5mg/kg/j) et une récurrence à l'arrêt du traitement (Egberink *et al.*, 1990).

Le PMEPA dans cette étude de 1990 s'est montré au moins aussi efficace que l'AZT pour supprimer l'infection par le FIV *in vitro*, avec une amélioration marquée des symptômes. Des effets secondaires tels qu'une anémie mégalo-blastique, décrite lors de traitements chez l'homme à l'AZT, n'ont été observés qu'à de fortes doses (20mg/kg/j). La question de l'apparition de résistance n'est pas résolue. La molécule a toujours un effet bénéfique prononcé après la deuxième reprise de symptômes, si l'on avait arrêté le traitement.

Le PMEPA a par ailleurs la capacité de traverser la barrière hémato-méningée, propriété importante puisque le HIV et le FIV peuvent engendrer des lésions du SNC (Egberink *et al.*, 1990).

b) Les antagonistes du corécepteur CXCR4

1) L'AMD3100

L'AMD3100 (1,1'-bi-1,4,4,8,11-tétraazacyclotétradécan) appartient à la nouvelle classe des « bicyclames », qui agissent comme des inhibiteurs compétitifs du récepteur de la chimiokine CXCR4. Cette molécule est le corécepteur majeur des souches du HIV pour l'entrée dans les LT. Lorsque les récepteurs sont bloqués par l'AMD3100, l'entrée du virus est inhibée. Le FIV utilise également ce récepteur. L'AMD3100 n'est pas encore classé comme antiviral, mais est efficace contre le FIV *in vitro* (Egberink *et al.*, 1999).

Dans une étude avec placebo, réalisée en double aveugle, les chats infectés étaient traités à 0,5mg/kg toutes les 12h SC pendant 6 semaines. Le traitement a provoqué une amélioration significative des signes cliniques et une diminution de la charge virale. Aucun effet secondaire n'a été remarqué (Hosie *et al.*, 2009).

2) Le T140 et ses dérivés

Un autre antagoniste de CXCR4, T140, est capable d'inhiber la réplication du FIV *in vitro*, mais n'est pas efficace chez les chats infectés du fait d'une faible stabilité dans le sérum félin. Afin de résoudre ce problème, des études récentes ont permis de créer des dérivés plus stables de T140, le TF14016 et le TF14013 par exemple, dont les essais *in vitro* ont montré qu'ils inhibent la formation de syncytium dans les cellules exprimant CXCR4, infectées par le FIV. La stabilité dans le sérum est résolue, mais aucun essai clinique n'a encore démontré l'efficacité, la toxicité et la biodisponibilité *in vivo* de ces composés prometteurs (Mizukoshi *et al.*, 2009).

c) Les interférons

L'INF omega félin a récemment reçu une AMM vétérinaire européenne ainsi qu'au Japon.

Virbagen® Omega est utilisé chez les chats infectés par le FeLV et/ou le FIV à un stade clinique non terminal, à partir de l'âge de neuf semaines. La suspension doit être injectée par voie sous-cutanée une fois par jour pendant cinq jours consécutifs. La dose est de 1 MU/kg de poids vif. Ce traitement de cinq jours doit être administré trois fois (début respectif à J0, J14 et J60 du traitement) (Virbac santé animale, 2009).

Les interférons sont des cytokines antivirales, immunomodulatrices et anti-tumorales, qui sont spécifiques d'espèce. L'interféron oméga félin peut alors améliorer l'espérance de vie des chats

sans induire la production d'anticorps contre ce produit. De plus, et contrairement aux expériences réalisées chez l'homme, il n'y a pas d'effets indésirables décrits chez les chats.

Cette cytokine est active contre le FIV *in vitro*, mais la seule étude de terrain contrôlée n'a pas montré d'amélioration significative sur les taux de survie des chats infectés (De Mari *et al.*, 2004).

Il a été montré que l'INF alpha humain (hIFN alpha) exerce une action antivirale au niveau cellulaire et possède des effets immunomodulateurs (Hosie *et al.*, 2009). Deux protocoles ont été publiés pour les infections rétrovirales, dont un pour le FIV (Pedretti *et al.*, 2006). On observe une amélioration des scores cliniques, qui n'est toutefois corrélée ni à la virémie plasmatique ni à la charge de provirus dans les leucocytes.

Tandis que l'IFN omega félin est commercialement disponible et serait la cytokine d'utilisation appropriée, c'est plutôt l'IFN alpha humain qui prolonge la survie des chats infectés par le FIV (Pedretti *et al.*, 2006). De plus, ce traitement étant administré par voie orale et à faible dose, il n'induit pas de réponse humorale dirigée contre le hIFN alpha.

d) Les immunomodulateurs, les inducteurs d'interférons et d'autres cytokines

Ces produits sont largement utilisés aux Etats-Unis chez les chats atteints du FIV. Il n'y a pas de preuve issue d'études contrôlées qu'ils ont des effets bénéfiques sur la santé ou la survie. Au contraire, une stimulation immunitaire non spécifique peut conduire à une augmentation de la charge virale par l'activation de cellules infectées latentes (lymphocytes et macrophages), et donc faire progresser la maladie. Ces produits ne devraient pas être utilisés chez les chats infectés par le FIV (Hosie *et al.*, 2009).

Certaines cytokines sont potentiellement prometteuses comme facteurs induisant la production de thymocytes chez les sujets atteints du HIV-1. Les interleukines IL-7, IL-2, IL-12 et IL-15 sont des facteurs potentiels de la reconstitution du pool de LT. Parmi elles, l'IL-7 est très étudiée. Il s'agit d'un facteur de croissance naturel des LB et des LT, produit par les cellules stromales du thymus. Il est rapporté que les sujets atteints du HIV-1 semblent avoir une corrélation inverse entre le taux de LT CD4+ et les taux d'IL-7 (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

L'IL-7 présente des effets prolifératifs et anti-apoptotiques sur les LT. Néanmoins, des études suggèrent qu'il puisse y avoir un effet indésirable à l'utiliser comme thérapie antivirale, car il exerce une régulation positive sur l'expression de l'ARNm CXCR4 chez les lymphocytes matures. Ainsi, l'IL-7 pourrait indirectement favoriser l'infection des LT CD4+. Des recherches plus récentes évalueront le bénéfice de leur utilisation dans le traitement de l'infection par les rétrovirus HIV et FIV chez leurs hôtes respectifs (Kolenda-Roberts *et al.*, 2008).

De la même manière, l'intérêt de l'utilisation de l'IL-2 a été évalué chez des personnes infectées par le HIV, dans une étude d'Abrams en 2009, car il s'agit d'une cytokine sécrétée par les LT activés, et qui régule leur prolifération, différenciation et survie. Cette étude a démontré que l'administration concomitante d'IL-2 et de thérapies antirétrovirales chez des individus infectés par le HIV-1 est associée à une hausse significative du nombre de LT CD4+. Toutefois, il n'y a pas d'amélioration significative du score clinique, en comparaison avec le groupe qui a seulement reçu des thérapies antirétrovirales (Abrams *et al.*, 2009).

Deux hypothèses ont été retenues pour expliquer ces effets. La première est que les LT CD4+ induits par l'administration d'IL-2 n'ont aucun rôle protecteur vis-à-vis de l'infection par le HIV. La seconde est que ces cellules sont au moins partiellement fonctionnelles, mais que les effets délétères de l'utilisation de l'IL-2 neutralisent l'amélioration de la protection immunitaire permise par cette thérapie. De plus, il a été constaté que le groupe d'individus recevant l'IL-2 et une thérapie antirétrovirale présentait davantage de stades avancés de la maladie que le groupe ne recevant que la thérapie antirétrovirale, ce qui est en faveur de la seconde hypothèse. Ainsi, le nombre de LT CD4+, bien que maintenu à un niveau élevé, n'est pas en corrélation avec la protection immunitaire de l'hôte. Il est en effet probable que l'IL-2 induise une expansion

polyclonale des LT CD4+ préexistants, qui n'avaient pas nécessairement un rôle protecteur vis-à-vis de l'infection. Ces données vont à l'encontre de découvertes antérieures, montrant que l'IL-2, en association avec une thérapie antirétrovirale, améliorait le nombre de LT CD4+, diminuait la charge virale, l'incidence des infections opportunistes ainsi que la mortalité des individus (Abrams *et al.*, 2009).

e) L'ARN interférent ou ARNi

L'ARN interférent (ARNi) est une technologie qui consiste à empêcher la traduction d'une séquence d'ARN par fixation de sa séquence complémentaire. Il s'agit donc d'une technologie qui a le potentiel de modifier l'expression des gènes des cellules, y compris ceux des virus exogènes. Puisque cette technologie ne nécessite de connaître que la séquence du gène cible, elle est déjà applicable chez le chat (Dunham et Graham, 2008).

Dans une étude de Baba en 2008, bien que la quantité d'ADN proviral de FIV ne soit pas modifiée considérablement *in vitro* dans les lignées de cellules exprimant l'ARNi Gag, à savoir les CrFK et FL4, l'activité reverse transcriptase dans les cultures de ces cellules était significativement inférieure à celle des cellules ne l'exprimant pas. Ces résultats montrent que la technologie ARNi est capable d'inhiber la réplication du FIV dans les lymphocytes au niveau post-transcriptionnel. De plus, l'apoptose était aussi significativement inhibée dans ces cellules. Cette technologie nécessite toutefois d'autres essais cliniques et n'est pas encore disponible en pratique.

3. Thérapies antivirales utilisées chez l'homme

Les traitements utilisés spécifiquement en médecine humaine contre le HIV, leurs posologies, conseils d'administration, contre-indications et associations possibles figurent en annexe 2, sous forme des tableaux 13 à 17.

Le concept de la trithérapie dans la lutte contre le HIV, c'est-à-dire de combiner au moins trois traitements antirétroviraux de classes différentes (HAART : « Highly Active Antiretroviral Therapy »), a été introduit entre 1995 et 1996. Depuis, l'espérance de vie et la qualité de vie des personnes infectées par le HIV et traitées ainsi, ont considérablement augmenté. Il a été montré que la mortalité liée au HIV a été divisée par quatre entre 1994 et 1998 suite à l'usage de la trithérapie (Steininger *et al.*, 2006). En effet, la combinaison de ces molécules entraîne une baisse considérable de la réplication virale, limitant l'émergence de variants viraux résistants. Ainsi, le nombre de LT CD4+ augmente et la fonction immunitaire est progressivement restaurée, ce qui, à l'époque, a entretenu l'espoir que l'infection par le HIV-1 pouvait devenir une maladie chronique traitable.

Le traitement antirétroviral reste la meilleure option pour le traitement à long terme du SIDA. Néanmoins, l'émergence de résistances est la cause la plus courante d'échec de traitement. Les interactions entre médicaments et les effets secondaires, tels que des toxicités hépatiques ou rénales, et des conséquences métaboliques comme le développement d'un diabète, peuvent conduire à des posologies trop basses, et une reprise de la réplication virale (Simon, 2006). Par conséquent, le développement de résistances du fait du taux élevé de mutations du virus a conduit à développer la vaccination, qui sera à terme la meilleure méthode de lutte.

Chez le chat, le dépistage des animaux potentiellement infectés ou de statut inconnu est malheureusement soumis au volontariat, ce qui explique que la maladie soit de prévalence mal connue, et qu'elle continue de se transmettre. Une bonne interprétation des résultats d'un dépistage, notamment sérologique, est d'une importance capitale car elle va conditionner le mode de vie futur du chat, pourra annuler une adoption dans le cas d'un chaton, ou conduire à une euthanasie précoce. Cette dernière option ne devrait pas être envisagée à la légère, et surtout pas à la suite d'un unique résultat positif à un dépistage. Une confirmation par une deuxième technique devrait être la règle. Ceci est valable pour le dépistage du HIV chez l'homme.

La prévention de nouvelles infections de chats par le FIV passe avant tout par la ségrégation des individus atteints. Il faut les confiner à l'intérieur pour éviter la dissémination par morsure. Des mesures telles que la stérilisation pour limiter l'agressivité des mâles et la transmission verticale par les femelles s'avèrent très utiles. L'état de santé des individus atteints doit être contrôlé régulièrement.

Les moyens de prévention de la transmission du HIV sont le port du préservatif, l'allaitement artificiel, le dépistage des produits transfusés et l'usage d'aiguilles stériles, qui s'avèrent efficaces dans les pays développés, mais encore insuffisants dans les pays les plus touchés.

La vaccination est un point toujours actuel, malgré plus de 20 années de recherche, car la présence d'un vaccin félin commercialisé n'a pas donné lieu à des avancées similaires en vaccination humaine. Les obstacles à l'obtention d'un vaccin efficace sont nombreux, car le provirus intégré dans le génome constitue un réservoir, l'échappement à la réponse immunitaire ou l'induction d'anticorps favorisant l'infection ne permettent pas de créer une immunité adéquate pour l'individu vacciné. Ces soucis d'innocuité et de sécurité vaccinale constituent un frein pour tester les vaccins sur l'homme, et imposent d'utiliser au maximum les vaccins créés sur le singe.

De nouvelles problématiques, telles que l'immunisation par voie muqueuse, pour limiter la contamination initiale chez l'homme, s'avèrent prometteuses et font déjà l'objet de recherches chez le chat.

Les traitements de l'infection par le FIV sont très dépendants des molécules utilisées chez l'homme, et peuvent pour certaines apporter des résultats intéressants, notamment l'AZT et le PMEA. Le développement des antagonistes du corécepteur CXCR4 va sans doute permettre d'apporter un nouvel outil prometteur dans le traitement des rétroviroses humaines et félines. L'IFN alpha humaine par voie orale semble apporter de meilleurs résultats que l'IFN omega féline, sans induire d'anticorps diminuant l'efficacité de la molécule. D'autres techniques sont en développement, mais ne bénéficient pas encore du recul nécessaire pour les mettre en application.

CONCLUSION

Cette étude bibliographique a pour but de faire le point sur les connaissances actuelles concernant deux maladies majeures dans les mondes vétérinaire et humain, le SIDA félin et le SIDA humain, et d'établir un parallèle entre elles.

Les deux virus HIV-1 et FIV ont été découverts à seulement cinq ans d'intervalle, et les expériences sur l'un ont été suivies de découvertes similaires sur l'autre. L'appartenance à la famille des Rétroviridae, au genre Lentivirus n'ont été que le premier lien établi entre ces virus. L'organisation génomique présente la même complexité, avec la présence de l'enzyme reverse transcriptase, qui effectue une copie de l'ARN génomique en ADN. Cette caractéristique, qui est contraire au sens normal de circulation de l'information génétique chez les eucaryotes, permet au génome viral, par le biais d'une intégrase, de s'insérer dans le génome de la cellule hôte, et d'en faire un réservoir viral permanent, un obstacle majeur à la guérison de l'individu infecté. Les gènes accessoires, bien qu'en nombre différent chez ces deux virus, remplissent des fonctions similaires.

La symptomatologie de l'infection par ces deux virus est comparable en tous points, ce qui a permis la classification des individus infectés en cinq stades, dans le but d'établir un pronostic, et des critères pour la mise en place d'un traitement chez l'homme.

Au cours de l'infection par ces virus, le système immunitaire est capable de lutter pendant des années, si bien que l'individu apparaît asymptomatique, mais il ne semble pas capable d'éliminer l'agent pathogène. L'infection se termine, à quelques exceptions près, par le développement du syndrome de SIDA, après effondrement du système immunitaire, caractérisé par l'apparition d'infections opportunistes, et responsables de la mort de l'individu. Les rares individus capables de survivre à l'infection par ces lentivirus font l'objet de recherches actives. Des caractéristiques génétiques ont été mises en évidence chez certains individus, mais aussi dans le modèle simien, comme la présence de certains allèles du CMH.

Le singe est, tout comme le chat, un modèle animal du SIDA. Le virus SIV a été découvert deux ans après le HIV-1, et a suscité un intérêt particulier dans la mesure où les primates ont une proximité phylogénétique étroite avec l'homme. Il est admis que le HIV est apparu à la suite de passages répétés de virus simiens chez l'homme, par contact réguliers avec des carcasses infectées. Malheureusement, le développement de la maladie telle qu'elle se présente chez l'homme est rare chez le singe, ce qui a pu représenter une déception dans un premier temps, mais aussi de la curiosité car cela signifiait que le singe était capable de lutter contre cette infection rétrovirale. Ainsi des facteurs de restriction cellulaire de l'infection ont été mis en évidence.

Le diagnostic de ces maladies représente déjà un enjeu en lui-même puisque, du fait de l'existence d'une phase asymptomatique, l'infection peut passer inaperçue. Les deux seuls moments où il peut y avoir une suspicion clinique sont lors de la primo-infection, et lors de stades avancés de la maladie, avec réapparition de symptômes. Toutefois, certaines situations constituent des occasions d'effectuer un dépistage, comme une grossesse chez la femme ou une conduite à risque comme la toxicomanie, ou chez le chat lors de l'acquisition ou lors de l'introduction dans un nouvel effectif par exemple. Les mesures préventives, comme l'usage du préservatif chez l'homme, ou chez le chat la stérilisation pour diminuer l'agressivité, jouent un rôle primordial dans les populations à prévalence élevée. En effet, bien que le nombre de molécules antivirales développées soit conséquent, il n'existe aucun traitement capable d'arrêter durablement la réplication virale. La trithérapie s'est révélée hautement efficace lors de son application entre 1995 et 1996, mais le développement de résistances du fait de mutations virales en limite l'intérêt à long terme.

La meilleure méthode préventive consiste en la vaccination, surtout lors d'infections virales. Créer un vaccin contre le SIDA représente l'un des plus grands enjeux sanitaires actuels. Malheureusement, presque 30 ans de recherches chez l'homme n'ont toujours pas permis de mettre en place et de commercialiser un vaccin efficace. Chez le chat, un seul vaccin inactivé a reçu une AMM depuis 2002, et s'est montré efficace contre plusieurs sous-types viraux. Mais l'existence d'anticorps favorisant l'infection virale, la très grande variabilité virale et l'incapacité de la réponse immunitaire naturelle à éliminer cet agent pathogène sont des freins à l'établissement d'un vaccin humain. Les seuls modèles expérimentaux disponibles pour effectuer des challenges sont le singe et le chat, en espérant pouvoir reproduire les succès vaccinaux chez l'homme.

L'infection persistente des cellules cibles par intégration du génome viral constitue un facteur aggravant de l'infection, si bien que les chercheurs se tournent actuellement vers des moyens d'empêcher la diffusion du virus à partir de leur point d'entrée, à savoir pour le HIV les muqueuses. Aussi, les prochains vaccins pourront-ils veiller à améliorer l'immunité au niveau de cette barrière naturelle, par des vaccinations nasales ou sub-linguales, qui commencent à être étudiées chez le chat.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMO F., BO S., CANESE M.G., POLI A. (1995) : Regional distribution of lesions in the central nervous system of cats infected with feline immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retrovir*, **11** (10) : 1247-1253.

ABRAMS D., LEVY Y., LOSSO M.H., BABIKER A., COLLINS G., COOPER D.A., *et al.* (2009): Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.*, **361** : 1548-1559.

ACKLEY C.D., YAMAMOTO J.K., LEVY N., PEDERSEN N.C. *et* COOPER M.D. (1990): Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **64**(11): 5652-5655

ADDIE D.D., DENNIS J.M., TOTH S., CALLANAN J.J., REID S., *et* JARRETT O. (2000): Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Rec.*, **146**: 419-424.

ALKHATIB G., COMBADIÈRE C.C., BRODER Y., FENG Y., KENNEDY P.E., MURPHY P.M. *et al.* (1996) : CC CKR5 : a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*, **272**: 1955-1958.

ALLEN T.M., MORTARA L., MOTHE B.R., LIEBL M., JING P., CALORE B., *et al.* (2002) : Tat-vaccinated macaques do not control simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication. *J Virol.*, **76** (8) : 4108–4112.

ALTER J.J., EICHBERG J.W., MASUR H., SAXINGER W.C., GALLO R., MACHER A.M. *et al.* (1984) : Transmission of HTLV-III infection from human plasma to chimpanzees: an animal model for AIDS. *Science*, **226**: 549-552.

ALTHAUS C.L. *ET* DE BOER R.J. (2008) : Dynamics of immune escape during HIV/SIV infection. *PLoS Comput Biol.*, **4**(7) : 1-9.

ANASTASI J.K. *ET* WINSON S.K.G. (2001) : Diarrhea and wasting conference summary. *J Assoc Nurses AIDS Care*, **12** : 63-65.

ARAI M., DARMAN J., LEWIS A., *et* YAMAMOTO J.K. (2000) : The use of human hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rhEPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. *Vet Immunol Immunopathol.*, **77**: 71-92.

ARAI M., EARL D.D., *et* YAMAMOTO J.K. (2002) : Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis ? *Vet Immunol Immunopathol.*, **85**: 189-204.

BABA T.W., TRICHEL A.M., AN L., LISKA V., MARTIN L.N., MURPHEY-CORB M., *et al.* (1996) : Infection and AIDS in adult macaques after nontraumatic oral exposure to cell-free SIV. *Science*, **272** : 1486–1489.

BABA K., GOTO-KOSHINO Y., MIZUKOSHI F., SETOGUCHI-MUKAI A., FUJINO Y., OHNO K., *et al.* (2008) : Inhibition of the replication of feline immunodeficiency virus by lentiviral vector-mediated RNA interference in feline cell lines. *J Vet Med Sci.*, **70**(8): 777-783.

BACHMANN M.H., MATHIASON-DUBARD C., LEARN G.H., RODRIGO A.G., SODORA D.L., MAZZETTI P., *et al.* (1997) : Genetic diversity of feline immunodeficiency virus: dual

- infection, recombination, and indistinct evolutionary rates among envelope sequence clades. *J Virol.*, **71** : 4241-4253.
- BANDECCHI P., MATTEUCCI D., BALDINOTTI F., GUIDI G., ABRAMO F., TOZZINI F. *et al.* (1992) : Prevalence of feline immunodeficiency virus and other retroviral infections in sick cats in Italy. – *Vet Immunol Immunopathol.*, **31**, 3-4.
- BARRE-SINOUSSE F., CHERMANN J.C., REY F., NUGEYRE M.T., CHAMARET S., GRUEST J., *et al.* (1983) : Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, **220**: 868-871.
- BEATTY J.A., WILLET B.J., GAULT E.A., et JARRETT O. (1996) : A Longitudinal Study of Feline Immunodeficiency Virus-Specific Cytotoxic Lymphocytes in Experimentally Infected Cats, Using Antigen-Specific Induction. *J Virol.*, **70**(9): 6199-6206.
- BECK Z., PROHÁSZKA Z., FÜST G. (2008): Traitors of the immune system – Enhancing antibodies in HIV infection: Their possible implication in HIV vaccine development. *Vaccine*, **26** : 3078-3085.
- BEDIMO A.L., BENNETT M., KISSINGER P., et CLARK R.A. (1998) : Understanding barriers to condom usage among HIV-infected African American women. *J Assoc Nurses AIDS Care*, **9** (3) : 48-58.
- BENDINELLI M., PISTELLO M., LOMBARDI S., POLI A., GARZELLI C., MATTEUCCI D. *et al* (1995) : Feline immunodeficiency virus: an interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. *Clin. Microbio. Rev.*, **8** (1): 87-112.
- BERSON J.F., LONG D., DORANZ J., RUCKER J., JIRIK F.R. et DOMS R.W. (1996) : A seven-transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains. *J Virol.*, **70** : 6288-6295.
- BIENZLE D., REGGETI F., WEN X., LITTLE S., HOBSON J. et KRUTH S. (2004) : The variability of serological and molecular diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Can Vet J.*, **45** : 753-757.
- Biobest. *Biobest Laboratories Ltd.* [en-ligne] [<http://www.biobest.co.uk/>] (consulté le 11 octobre 2009)
- BONNET F. et MORLAT P. (2006) : Cancers et infection par le VIH : quelles associations ? *La Revue de médecine interne*, **27** : 227-235.
- BORROW P, LEWICKI H, HAHN H, SHAW G.M. et OLDSTONE M.B.A. (1994) : Virus-specific CD8+ Cytotoxic T-lymphocyte Activity Associated with Control of Viremia in Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Virol.*, **68**: 6103-6110.
- BOTTIGGI K.A., CHANG J.J., SCHMITT F.A., AVISON M.J., MOOTOOR Y., NATH A., *et al.* (2007) : The HIV Dementia Scale: Predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci.*, **260** : 11-15.
- BOUHAMDAN M., BENICHOUS S., REY F., NAVARRO J.M., AGOSTINI I., SPIRE B. *et al.* (1996) : Human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein binds to the uracil DNA glycosylase DNA repair enzyme. *J Virol.*, **70** : 697-704.

- BOUR S. et STREBEL K. (2003) : The HIV-1 Vpu protein : a multifunctional enhancer of viral particle release. *Microbes Infect.*, **5** : 1029-1039.
- BRETTE M.-D., BEN BAHMED R. et MONTEIL J.-P. (2007) : Manifestations oto-rhino-laryngologiques et séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine. In : *Oto-rhino-laryngologie*. Paris : Elsevier Masson SAS, 2244p.
- BROCHE-PIERRE S., RICHARDSON J., MORAILLON A., et SONIGO P. (2005) : Evaluation of live feline immunodeficiency virus vaccines with modified antigenic properties. *J Gen Virol.*, **86** (9): 2495-2506.
- BROWN W.C., BISSEY L., LOGAN K.S., PEDERSEN N.C., ELDER J.H. et COLLISSON E.W. (1991): Feline immunodeficiency virus infects both CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *J Virol.*, **65** : 3359-3364.
- BRENNER S. et MALECH H.L. (2003) : Current developments in the design of onco-retrovirus and lentivirus vector systems for hematopoietic cell gene therapy. *Biochim Biophys Acta*, **1640** : 1-24.
- BRUN-VEZINET F., DAMOND F., DESCAMPS D. *et al.* (2000) : *Virus de l'immunodéficience humaine*. In : Encyclopédie Médicale Chirurgicale. Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Maladies infectieuses, 10 p.
- BRUNNER D. et PEDERSEN C. (1989) : Infection of peritoneal macrophages in vitro and in vivo with feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **63** : 5483-5488.
- BUCKHARD M.J. et HOOVER E.A. (1998) : Feline Immunodeficiency Virus (FIV): Immunopathogenesis. Part 1. *Feline Practice*, **26** (6) : 10-13.
- BUCKHARD M.J. et HOOVER E.A. (1999) : Feline Immunodeficiency Virus (FIV): Clinical Manifestations and Management. Part 2. *Feline Practice*, **27** (1) : 10-14.
- BUONAGURO L., DEVITO C., TORNESELLO M.L., SCHRÖDER U., WAHREN B., HINKULA J. *et al.* (2007) : DNA-VLP prime-boost intra-nasal immunization induces cellular and humoral anti-HIV-1 systemic and mucosal immunity with cross-clade neutralizing activity. *Vaccine*, **25** : 5968-5977.
- CALLANAN J.J., MCCANDLISH I.A.P., O'NEIL B., LAWRENCE C.E., RIGBY M., PACITTI A.M., *et al.* (1992a) : Lymphosarcoma in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *Vet Record*, **130** : 293-295.
- CALLANAN J.J., THOMPSON H., TOTH S.R., O'NEIL B., LAWRENCE C.E., WILLETT B., *et al.* (1992b) : Clinical and pathological findings in feline immunodeficiency virus experimental infection. *Vet Immunol Immunopathol.*, **35** : 3-13.
- CALLANAN J.J., JONES B.A., IRVINE J., WILLETT B.J., MCCANDLISH I.A.P. et JARRETT O. (1996) : Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Vet Pathol.*, **33** : 264-272.
- CHATTERJI U., DE PARSEVAL A., et ELDER J.H. (2002) : Feline Immunodeficiency Virus Orf-A is distinct from other lentivirus transactivators. *J Virol.*, **76** (19) : 9624-9634.

CHOI I.S., HOKANSON R., et COLLISSON E.W. (2000) : Anti-feline immunodeficiency virus (FIV) soluble factor(s) produced from antigen-stimulated feline CD8+ T lymphocytes suppresses FIV replication. *J Virol.*, **74** : 676-683.

CHU TOULOUSE (2009) : *Définition d'un essai clinique*. [pdf] [<http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>] (consulté le 5 décembre 2009).

COHEN N.D., CARTER C.N., THOMAS M.A., LESTER T.L., et EUGSTER A.K. (1990) : Epizootic association between feline immunodeficiency virus infection and feline leukemia virus seropositivity. *J Am Vet Med Assoc.*, **197** (2) : 220-225.

COHEN J. (2003) Public health. AIDS vaccine trial produces disappointment and confusion. *Science*, **299** : 1290-1291.

COHEN M.S. (2004): HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIVMed.*, **12** : 104-107.

COUTSINOS Z., ABSI Z., HENIN Y., GUILLET J.-G., et LAUNAY O. (2008) : Mise au point d'un vaccin prophylactique contre l'infection par le VIH. Où en est la recherche clinique? *La Revue de médecine interne*, **29** : 632-641

CRAWFORD P.C. et LEVY J.K. (2007) : New challenges for the diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **37**: 335-350.

CREPIN M. (1987) : *Rétrovirus et oncogènes*. Nancy : Editions Inserm, 294p.

CRYSTAL R.G. (1995): Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science*, **270** : 404-410.

CUBURU N., KWEON M.-N., SONG J.-H., HERVOUET C., LUCI C., SUN J.-B., *et al.* (2007) : Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice. *Vaccine*, **25** : 8598-8610.

CURRAN J.W., MORGAN W.M., HARDY A.M., JAFFE H.W., DARROW W.W. et DOWDLE W.R. (1985): The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. *Science*, **229** : 1352-1357.

DANDEKAR S., BEEBE A.M., BARLOUGH J., PHILLIPS T., ELDER J, TORTEN M, *et al.* (1992) : Detection of feline immunodeficiency virus (FIV) nucleic acids in FIV-seronegative cats. *J Virol.*, **66** : 4040-4049.

DAVENPORT M.P., ZAUNDERS J.J., HAZENBERG M.D., SCHUITEMAKER H. et VAN RIJ R.P. (2002) : Cell turnover and cell tropism in HIV-1 infection. *Trends Microbiol.*, **10** (6) : 275-278.

DEAN G.A. et PEDERSEN N.C. (1998) : Cytokine response in multiple lymphoid tissues during the primary phase of feline immunodeficiency virus infection. *J Virol.*, **72**: 9436-9440.

DE MARI K., MAYNARD L., SANQUER A., LEBREUX B., et EUH H.M. (2004) : Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J Vet Intern Med.*, **18** : 477-482.

- DE PARSEVAL A., et ELDER J.H. (1999) : Demonstration that orf2 encodes the feline immunodeficiency virus transactivating (Tat) protein and characterization of a unique gene product with partial rev activity. *J Virol.*, **73** : 608-617.
- DE PARSEVAL A., et ELDER J.H. (2001) : Binding of recombinant feline immunodeficiency virus surface glycoprotein to feline cells : role of CXCR4, cell-surface heparans, and an unidentified non-CXCR4 receptor. *J Virol.*, **75** : 4528-4539.
- DESROSIERS R.C. (1990): HIV origins. A finger on the missing link. *Nature*, **345** : 288-289.
- DIEHL L.J., MATHIASON-DUBARD C.K., O'NEIL L.L., et HOOVER E.A. (1995) : Longitudinal assesment of Felive Immunodeficiency Virus Kinetics in plasma by use of a quantitative competitive reverse transcriptase PCR. *J Virol.*, **69** (4): 2328-2332.
- DIEHL L.J., MATHIASON-DUBARD C.K., O'NEIL L.L., et HOOVER E.A. (1996) : Plasma RNA load predicts disease progression in accelerated Feline Immunodeficiency Virus Infection. *J Virol.*, **70** (4) : 2503-2507
- DOLIN R. (2009) : HIV vaccine trial results - An opening for further research. *N Engl J Med.*, [pdf], 1-2. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe0909972v1.pdf> (consulté le 27 octobre 2009).
- DOMS R.W. (2000) : Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection. *Virology* **276** : 229-237.
- DOW S.W., POSS M.L., HOOVER E.A. (1990): Feline Immunodeficiency Virus: A neurotropic lentivirus. *J Acquir Immuno Defic Synd*, **3**(7):658-668.
- DOW S.W., DRIETZ M.J. et HOOVER E.A. (1992) : Feline immunodeficiency virus neurotropism: evidence that astrocytes and microglia are the primary target cells. *Vet Immunol Immunopathol.*, **35** : 23-35.
- DUMONCEAUX J., NICOLE S., CHANEL C., QUIVET L., AMARA A., BALEUX F., *et al.* (1998) : Spontaneous mutations in the *env* gene of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 NDK isolate are associated with a CD4-independent entry phenotype. *J Virol.*, **72** : 512-519.
- DUNHAM S.P. (2006) : Lessons from the cat: Development of vaccines against lentiviruses. *Vet Immunol Immunopathol.*, **112** : 67-77.
- DUNHAM S.P. et GRAHAM E. (2008) : Retroviral infections of small animals. *Vet Clin Small Anim.*, **38** : 879-901.
- DUNN C.A., VAN DE LAGEMAAT L.N., BAILLIE G.J., et MAGER D.L. (2005) : Endogenous retrovirus long terminal repeats as ready-to-use mobile promoters: The case of primate β 3GAL-T5. *Gene*, **364**: 2-12.
- DUPUIS A., GERBOUIN O., GRELLET J. (2009) : Les traitements antirétroviraux disponibles en 2009. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, **18** : 8-21.
- EGAN M.A., CHARINI W.A., KURODA M.J., SCHMITZ J.E., RACZ P., TENNER-RACZ K., *et al.* (2000) : Simian immunodeficiency virus (SIV) gag DNA-vaccinated rhesus monkeys

develop secondary cytotoxic T-lymphocyte responses and control viral replication after pathogenic SIV infection. *J Virol.*, **74** : 7485–7495.

EGBERINK H. et HORZINEK M.C. (1992) : Animal immunodeficiency viruses. *Vet Microbiol.*, **33** : 311-331.

EGBERINK H., BORST M., NIPHUIS H., BALZARINI J., NEU H., SCHELLEKENS H., *et al.* (1990) : Suppression of feline immunodeficiency virus infection *in vivo* by 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine. *Proc Natl Acad Sci. USA.*, **87** : 3087-3091.

EGBERINK H.F., KELDERMANS C.E., KOOLEN M.J., HORZINEK M.C. (1992) : Humoral immune response to feline immunodeficiency virus in cats with experimentally induced and naturally acquired infections. *Am J Vet Res.* **53** (7) : 1133-1138.

EGBERING H.F., DE CLERCQ E., VAN VLIET A.L., BALZARINI J., BRIDGER G.J., HENSON G., *et al.* (1999) : Bicyclams, selective antagonists of the human chemokine receptor CXCR4, potently inhibit feline immunodeficiency virus replication. *J Virol.*, **73** : 6346-6352.

ELDER J.H., SUNDSTROM M., DE ROZIERES S., DE PARSEVAL A., GRANT C.K. et LIN Y.-C. (2008) : Molecular mechanisms of FIV infection. *Vet Immunol Immunopathol.*, **123** : 3-13.

ENGLISH R.V., JOHNSON C.M., GEBHARD D.H., et TOMPKINS M.B. (1993) : In vivo lymphocyte tropism of feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **67** : 5175-5186.

ENGLISH R.V., NELSON P., JOHNSON C.M., NASISSE M., TOMPKINS W.A. et TOMPKINS M.B. (1994) : Development of clinical disease in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Infect Dis.*, **170** : 543-552.

FENG Y., BRODER C.C., KENNEDY P.E., et BERGER E.A. (1996) : HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*, **272** : 872-877.

FEVEREIRO M., RONEKER C., LAUFS A., TAVARES L., DE NORONHA F.(1991): Characterization of two monoclonal antibodies against feline immunodeficiency virus gag gene products and their application in an assay to evaluate neutralizing antibody activity. *J Gen Virol.*, **72** (3) : 617-622.

FLEMING E.J., MCCAWE D.L., SMITH J.A., BUENING G.M. et JOHNSON C. (1991) : Clinical, hematologic, and survival data from cats infected with feline immunodeficiency virus : 42 cases (1983-1988). *J Am Vet Med Assoc.*, **199** (7) : 913-916.

FLYNN J.N., CANNON C.A., LAWRENCE C.E., et JARRETT O. (1992) : Polyclonal B-cell activation in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Immunol.*, **81**: 626-630.

FLYNN J.N., KEATING P., HOSIE M.J., MACKETT M., STEPHENS E.B., BEATTY J.A. *et al.* (1996) : Env-specific CTL predominate in cats protected from feline immunodeficiency virus infection by vaccination. *J Immunol.*, **157** (8) : 3659-3665.

FLYNN J.N., DUNHAM S., MUELLER A., CANNON C., et JARRETT O. (2002) : Involvement of cytolytic and non-cytolytic T cells in the control of feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.*, **85** (3-4) : 159-170.

- FULTZ P.N., MCCLURE H.M., SWENSON R.B., MCGRATH C.R., BRODIE A., GETCHELL J.P., *et al.* (1986) : Persistent infection of chimpanzees with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus: a potential model for acquired immunodeficiency syndrome. *J Virol.*, **58** : 116-124.
- GAHERY-SEGARD H., PIALOUX G., CHARMETEAU B., SERMET S., PONCELET H., RAUX M., *et al.* (2000) : Multiepitopic B- and T-cell responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine. *J Virol.*, **74** (4) : 1694–1703.
- GARBER D.A., SILVESTRI G., *et* FEINBERG M.B. (2004) : Prospects for an AIDS vaccine : three big questions, no easy answers. *Lancet Infect Dis.*, **4** : 397-413.
- GARCIA-MARTINEZ L.F. *et* GARCIA-MARTINEZ J.V. (2004) : Human Immunodeficiency Virus (Retroviridae): Molecular biology. In : GRANOFF A. *et* WEBSTER R., editors. *Encyclopedia of Virology, Three-Volume Set 2nd* ed. London : Academic Press, 774-778.
- GEMENIANO M.C., SAWAI E.T., LEUTENEGGER C.M., *et* SPARGER E.E. (2003) : Feline immunodeficiency virus ORF-A is required for virus particle formation and virus infectivity. *J Virol.*, **77** : 8819-8830.
- GHATE M., DESHPANDE S., TRIPATHY S., NENE M., GEDAM P., GODBOLE S., *et al.* (2009) : Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int J Infect Dis.*, **13**: 1-8.
- GILBERT P.B., CHIU Y.-L., ALLEN M., LAWRENCE D.B., CHAPDUA C., ISRAEL H., *et al.* (2003) : Long-term safety analysis of preventive HIV-1 vaccines evaluated in AIDS vaccine evaluation group NIAID-sponsored Phase I and II clinical trials. *Vaccine*, **21** : 2933–2947.
- GIRARD M., MEIGNIER B., BARRE-SINOUSSE F., KIENY M.P., MATTHEWS T., MUCHMORE E., *et al.* (1995) : Vaccine-induced protection of chimpanzees against infection by a heterologous human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.*, **69** (10) : 6239–48.
- GIRARD M.P., OSMANOV S.K., *et* KIENY M.P. (2006) : A review of vaccine research and development: The human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine*, **24** : 4062–4081.
- GIRARD M. (Institut Pasteur, 20-21 juin 2008). *Vaccins VIH/SIDA: vers de nouvelles approches [diaporama]*. Mise à jour le 28 juillet 2009 [<http://www.pathexo.fr/documents/centenaire/centenaire-5-girard.pdf>], (consulté le 22 Septembre 2009).
- GOFFLOT C. (1994) : *Rétroviruses félines pathogènes: enquête sur les chats d'Alfort*. Thèse Méd. Vét., ENVA, Créteil, 115p.
- GOUGEON M.L., LECOEUR H., DULIOUST A., ENOUF M.G., CROUVOISIER M., GOUJARD C., *et al.* (1996) : Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons : the increased susceptibility to apoptosis of CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. *J Immunol.*, **156** : 3509-3520.
- GOUGEON M.L., LECOEUR H., BOUDET F., LEDRU E., MARZABAL S., BOULLIER S., *et al.* (1997) : Lack of chronic immune activation in HIV-infected chimpanzees correlates with the

phenotype. *J Immunol.*, **158** : 2964-2976.

GRAZIOSI C., PANTALEO G., GANT K.R., FORTIN J.P., DEMAREST J.F., COHEN O.J., *et al.* (1994) : Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science*, **265** : 248-252.

GRINDEM C.B., CORBETT W.T., AMMERMAN B.E., *et* TOMKINS M.T. (1989) : Epidemiologic survey of the feline immunodeficiency virus infection in cats of Wake County, North Carolina. – *J Am Vet Med Assoc.*, **194** (2) : 226-228.

GUIOT A.L., RIGAL D., *et* CHAPPUIS G. (1997) : Spontaneous programmed cell death (PCD) process of lymphocytes of FIV-infected cats : cellular targets and modulation. *Vet Immunol Immunopathol.*, **58** (2) : 93-106.

GUNN-MOORE D.A., PEARSON G.R., HARBOUR D.A., *et* WHITING C.V. (1996) : Encephalitis associated with naturally occurring feline immunodeficiency virus infection demonstrated by in situ hybridization. *Vet Pathol.*, **33** (6): 699-703.

GÜRTLER L. (1996) : Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet*, **348** : 176–179.

HAHN B.H., SHAW G.M., DE COCK K.M., *et* SHARP P.M. (2000): AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, **287** : 607-614.

HARTMANN K. (1998) : Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *Vet J.*, **155** : 123-137.

HARTMAN K., DONATH A., *et* KRAFT W. (1995) : AZT in the treatment of feline immunodeficiency virus infection. *Feline Practice Part 2*, **6** : 13-20.

HAWKINS E.C., KENNEDY-STOSKOPF S., LEVY J.K., MEUTEN D.J., CULLINS L., TOMPKINS W.A.F., *et al.* (1996): Effect of FIV infection on lung inflammatory cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Vet Immunol Immunopathol.*, **51** (1-2) : 21-28.

HESSELL A.J., POIGNARD P., HUNTER M., HANGARTNER L., TEHRANI D.M., BLEEKER W.M., *et al.* (2009): Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques. *Nature Medicine*, **15** (8): 951-955.

HIRSCH V. M., CAMPBELL B. J., BAILES E., GOEKEN R., BROWN C., ELKINS W. R., *et al.*: (1999) Characterization of a novel simian immunodeficiency virus (SIV) from L'Hoest monkeys (*Cercopithecus lhoesti*): implications for the origins of SIVmnd and other primate lentiviruses. *J. Virol.*, **73** : 1036–1045.

HOHDATSU T., OKADA S., MOTOKAWA K., AIZAWA C., YAMAMOTO J.K., *et* KOYAMA H. (1997) : Effect of dual-subtype vaccine against feline immunodeficiency virus infection. *Vet Microbiol.*, **58** : 155-165.

HOSIE M.J. *et* FLYNN J.N. (1996): feline immunodeficiency virus vaccination: characterization of the immune correlates of protection. *J Virol.*, **70** (11) : 7561–7568.

- HOSIE M.J., DUNSFORD T.H., DE RONDE A., WILLETT B.J., CANNON C.A., NEIL J.C., *et al.* (1996) : Suppression of virus burden by immunization with feline immunodeficiency virus env protein. *Vaccine*, **14** (5) : 405–411.
- HOSIE M.J., FLYNN J.N., RIGBY M.A., CANNON C., DUNSFORD T., MACKAY N.A., *et al.* (1998) : DNA vaccination affords significant protection against feline immunodeficiency virus infection without inducing detectable antiviral antibodies. *J Virol.*, **72** : 7310-7319.
- HOSIE M.J., ADDIE D., BELAK S., BOUCRAUT-BARALON C., EGBERINK H., FRYMUS T., *et al.* (2009) : Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.*, **11** : 575-584.
- HUISMAN W., KARLAS J.A., SIEBELINK K.H.J., HUISMAN R.C., DE RONDE A., FRANCIS M.J., *et al.* (1998) : Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus neutralising antibodies but no protection against challenge infection. *Vaccine*, **16** : 181-187.
- HUTSON C.A., RIDEOUT B.A., et PEDERSEN N.C. (1991): Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of Southern California. *J Am Vet Med Assoc.*, **199** (10) : 1357-1362.
- INOSHIMA Y., KOHMOTO M., IKEDA Y., YAMADA Y., KAWAGUCHI Y., TOMONAGA K., *et al.* (1996) : Roles of the auxiliary genes and AP-1 binding site in the long terminal repeat of feline immunodeficiency virus in the early stage of infection in cats. *J Virol.*, **70** : 8518-8526.
- INOSHIMA Y., MIYAZAWA T., et MIKAMI T. (1998) : In vivo functions of the auxiliary genes and regulatory elements of feline immunodeficiency virus. *Vet Microbiol.*, **60** : 141-153.
- ISHIDA T. et TOMODA I. (1990) : Clinical staging of feline immunodeficiency virus infection. *Jpn J Vet Sci.*, **52** (3) : 645-648.
- ISHIDA T., WASHIZU T., TORIYABE S., TOMODA I., et PEDERSEN N.C. (1989): Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. – *J Am Vet Med Assoc.*, **194** (2) : 221-225.
- IWEALA O.I. (2004) : HIV diagnostic tests: an overview. *Contraception*, **70** : 141–147.
- JEFFS S.A., GORIUP S., KEBBLE B., CRANE D., BOLGIANO B., SATTENTAU Q., *et al.* (2004) : Expression and characterisation of recombinant oligomeric envelope glycoproteins derived from primary isolates of HIV-1. *Vaccine*, **22** (8) : 1032–46.
- JENG C.R., ENGLISH R.V., CHILDERS T., TOMPKINS M.B., et TOMPKINS W.A.F. (1996): Evidence for CD8+ antiviral activity in cats infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **70** (4) : 2474-2480.
- JOHNSON R.P., LIFSON J.D., CZAJAK S.C., COLE K.S., MANSON K.H., GLICKMAN R., *et al.* (1999) : Highly attenuated vaccine strains of simian immunodeficiency virus protect against vaginal challenge: inverse relationship of degree of protection with level of attenuation. *J Virol.*, **73** : 4952–4961.
- JOSHI A., GARG H., TOMPKINS M.B. et TOMPKINS W.A. (2005): Preferential feline immunodeficiency virus (FIV) infection of CD4+ CD25+ T-regulatory cells correlates both with surface expression of CXCR4 and activation of long terminal repeat binding cellular transcriptional factors. . *J Virol.*, **79** : 4965-4976.

- KAKINUMA S., MOTOKAWA K., HOHDATSU T., YAMAMOTO J.K., KOYAMA H. et HASHIMOTO H. (1995): Nucleotide sequence of feline immunodeficiency virus : classification of Japanese isolates into two subtypes which are distinct from non-Japanese subtypes. . *J Virol.*, **69** : 3639-3646.
- KANNAGI M., MASUDA T., HATTORI T., KANO T., NASU K., YAMAMOTO N., *et al.* (1990) : Interference with human immunodeficiency virus (HIV) replication by CD8⁺ T cells in peripheral blood leukocytes of asymptomatic HIV carriers in vitro. *J Virol.*, **64** : 3399-3406.
- KAPLAN J.E., BENSON C., HOLMES K.K., BROOKS J.T., PAU A., et MASUR H. (2009) : Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, **58** : 1-198.
- KAUL R., PLUMMER F.A., KIMANI J., DONG T., KIAMA P., ROSTRON T., *et al.* (2000) : HIV-1-Specific Mucosal CD8⁺ Lymphocyte Responses in the Cervix of HIV-1-Resistant Prostitutes in Nairobi. *J Immunol.*, **164** : 1602-1611.
- KAUR A., GRANT R.M., MEANS R.E., MCCLURE H., FEINBERG M. et JOHNSON R.P. (1998) : Diverse host responses and outcomes following simian immunodeficiency virus SIVmac239 infection in sooty mangabeys and rhesus macaques. *J Virol.*, **72** : 9597-9611.
- KEELE B.F., VAN HEUVERSWYN F., LI Y., BAILES E., TAKEHISA J., SANTIAGO M.L., *et al.* (2006) : Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*, **313** : 523-526.
- KING N.W. (1986) : Simian models of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *Vet Pathol.*, **23** : 345-353.
- KLONJKOWSKI B., KLEIN D., GALEA S., GAVARD F., MONTEIL M., DUARTE L., *et al.* (2009) : Gag-specific immune enhancement of lentiviral infection after vaccination with an adenoviral vector in an animal model of AIDS. *Vaccine*, **27** : 928-939.
- KOLENDA-ROBERTS H.M., KUHN L.A., JENNINGS R.N., MERGIA A., GENGOZIAN N., et JOHNSON C.M. (2008) : Immunopathogenesis of feline immunodeficiency virus infection in the fetal and neonatal cat. *Front Biosci.*, **12** : 3668–3682.
- KRAUS L.A., BRADLEY W.G., ENGELMAN R.W., BROWN K.M., GOOD R.A., et DAY N.K. (1996) : Relationship between tumor necrosis factor alpha and feline immunodeficiency virus expressions. *J Virol.*, **70** : 566-569.
- KUSUHARA H., HOHDATSU T., OKUMURA M., SATO K., SUZUKI Y., MOTOKAWA K., *et al.* (2005) : Dual-subtype vaccine (Fel-O-Vax FIV) protects cats against contact challenge with heterologous subtype B FIV infected cats. *Vet Microbiol.*, **108** : 155–165.
- LASKARIS G. (2000) : Oral manifestations of HIV disease. *Clin Dermatol.*, **18** : 447-455.
- LEAVELL S., WRIGHT B., SCAPPINO L., SIRRIYAH J., CHEN C., CLEMENTS J.D., *et al.* (2005) : Induction of serum and mucosal FIV-specific immune responses by intranasal immunization with p24Gag. *Vaccine*, **23** : 1471–1478.
- LECOLLINET S. et RICHARDSON J. (2008) : Vaccination against the feline immunodeficiency virus : the road not taken. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, **31** : 167-190.

- LEVY J.A., HOFFMAN A.D., KRAMER S.M., LANDIS J.A., SHIMABUKURO J.M. et OSHIRO L.S. (1984) : Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, **225** : 840-842.
- LEVY J.K., CRAWFORD P.C., et SLATER M.R. (2004) : Effect of vaccination against feline immunodeficiency virus on results of serologic testing in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, **225** : 1558-1561.
- LEVY J. CRAWFORD C., HARTMANN K., HOFMANN-LEHMANN R., LITTLE S. et THAYER V. (2008a) : 2008 American association of feline practitioners' feline retrovirus management guidelines. *J Feline Med Surg.*, **10** : 300-316.
- LEVY J.K., CRAWFORD P.C., KUSUHARA H., MOTOKAWA K., GEMMA T., WATANABE R., *et al.* (2008b) : Differentiation of feline immunodeficiency virus vaccination, infection, or vaccination and infection in cats. *J Vet Intern Med.*, **22** : 330-334.
- LI Y., LI X., STREMLAU M., LEE M., et SODROSKI J. (2006) : Removal of arginine 332 allows human TRIM5alpha to bind human immunodeficiency virus capsids and to restrict infection. *J Virol.*, **80** : 6738-6744.
- LIANG Y., HUDSON L.C., LEVY J.K., RITCHEY J.W., TOMPKINS W.A. et TOMPKINS M.B. (2000) : T cells overexpressing interferon-gamma and interleukin-10 are found in both the thymus and secondary lymphoid tissues of Feline Immunodeficiency Virus-infected cats. *J Infect Dis.*, **181** (2) : 564-575.
- LIANG X., CASIMIRO D.R., SCHLEIF W.A., WANG F., DAVIES M.E., ZHANG Z.Q., *et al.* (2005) : Vectored Gag and Env but not Tat show efficacy against simian-human immunodeficiency virus 89.6P challenge in Mamu-A*01-negative rhesus monkeys. *J Virol.*, **79** (19) : 12321-12331.
- LIEGEOIS F., LAFAY B., FORMENTY P., LOCATELLI S., COURGNAUD V., DELAPORTE E., *et al.* (2009) : Full-length genome characterization of a novel simian immunodeficiency virus lineage (SIV_{olc}) from Olive Colobus (*Procolobus verus*) and new SIV_{wrcPbb} strains from western Red Colobus (*Piliocolobus badius badius*) from the Tai forest in Ivory coast. *J Virol.*, **83** (1) : 428-439.
- LING B., APETREI C., PANDREA I., VEAZY R.S., LACKNER A.A, GORMUS B., *et al.* (2004): Classic AIDS in a sooty mangabey after an 18-year natural infection. *J Virol.*, **78** : 8902-8908.
- LOESENBECK G., DROMMER W., EGBERINK H.F., et HEIDER H.J. (1996): Immunohistochemical findings in eyes of cats serologically positive for feline immunodeficiency virus (FIV). *J Vet Med., Series B*, **43** (5) : 305-311.
- LOMBARDI S., GARZELLI C., LA ROSA C., ZACCARO L., SPECTER S., MALVALDI G., *et al.* (1993) : Identification of a linear neutralization site within the third variable region of the feline immunodeficiency virus envelope. *J Virol.*, **67** (8) : 4742-4749.
- LUTZ H., ISENBÜGEL E., LEHMANN R., SABAPARA R.H., et WOLFENSBERGER C. (1992) : Retrovirus infections in non-domestic felids : serological studies and attempts to isolate a lentivirus. *Vet Immunol Immunopathol.*, **35** : 215-224.

- MACCAIN N.L., LYON D.E., HIGGINSON R., SETTLE J., ROBINS J.L.W., et FISHER E.J. (1998) : Revision of the HIV Center Medical Staging Scale. *J Assoc Nurses AIDS Care*, **9** (5) : 19-23.
- MACDONALD K., LEVY J.K., TUCKER S.J., et CRAWFORD P.C. (2004) : Effects of passive transfer of immunity on results of diagnostic tests for antibodies against feline immunodeficiency virus in kittens born to vaccinated queens. *J Am Vet Med Assoc.*, **225** (10) : 1554-1557.
- MANEGLIER B., ROGEZ-KREUZ C., DEREUDDRE-BOSQUET N., MARTAL J., DEVILLIER P., DORMONT D., *et al* (2008) : Rôles des facteurs antiviraux cellulaires et de l'interleukine-6 dans les propriétés anti-VIH de l'IFN-tau dans des macrophages humains. *Pathologie Biologie* **56** : 492-503.
- MANGA N.M. , DIOP S.A., NDOUR C.T., DIA N.-M., MENDYA A., COUDEC M., *et al*. (2009) : Dépistage tardif de l'infection à VIH à la clinique des maladies infectieuses de Fann, Dakar : circonstances de diagnostic, itinéraire thérapeutique des patients et facteurs déterminants. *Médecine et maladies infectieuses*, **39** : 95–100.
- MARCELLO A. (2006) : Latency: the hidden HIV-1 challenge. *Retrovirology*, **3**:7
- MARTINS A.N., MEDEIROS S.O., SIMONETTI J.P., SCHATZMAYR H.G., TANURI A., et BRINDEIRO R.M. (2008) : Phylogenetic and genetic analysis of feline immunodeficiency virus *gag*, *pol* and *env* genes from domestic cats undergoing nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment or treatment-naïve cats in Rio de Janeiro, Brazil. *J Virol.*, **82** (16) : 7863-7874.
- MATSUMOTO H., TAKEMURA N., SAKO T., KOYAMA H., MOTOYOSHI S., et INADA Y. (1997) : Serum concentration of circulating immune complexes in cats infected with feline immunodeficiency virus detected by immune adherence hemagglutination method. *J Vet Med Sci.*, **59** : 395-396.
- MATSUO K., NISHINO Y., KIMURA T., YAMAGUCHI R., YAMAZAKI A., MIKAMI T., *et al*. (1992) : Highly conserved epitope domain in major core protein p24 is structurally similar among human, simian and feline immunodeficiency viruses. *J Gen Virol.*, **73** (9) : 2445-2450.
- MATTEUCCI D., BALDINOTTI F., MAZZETTI P., PISTELLO M., BANDECCHI P., GHILARDUCCI R., *et al*. (1993): Detection of feline immunodeficiency virus in saliva and plasma by cultivation and polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.*, **31** : 494-501.
- McARTHUR (2004) : HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*, **157** : 3-10.
- METLAS R. et VELJKOVIK V. (1995) : Does the HIV-1 manipulate immune network via gp120 immunoglobulin-like domain involving V3 loop? *Vaccine*, **13** (4) : 355-359.
- MIZUKOSHI F., BABA K., GOTO-KOSHINO Y., SETOGUCHI-MUKAI A., FUJINO Y., OHNO K., *et al*. (2009) : Inhibitory effect of newly developed CXC-chemokine receptor 4 antagonists on the infection with feline immunodeficiency virus. *J Vet Med Sci.*, **71** (1) : 121-124.
- MOENCH T.R., WHALEY K.J., MANDRELL T.D., BISHOP B.D., WITT C.J., et CONE R.A. (1993) : The Cat/feline Immunodeficiency Virus Model for Transmucosal Transmission of

- AIDS: Nonoxynol-9 Contraceptive Jelly Blocks Transmission by an Infected Cell Inoculum. *AIDS*, **7** : 797-802.
- MOHLALA B.K., TUCKER T.J., BESSER M.J., WILLIAMSON C., YEATS J., SMIT L., *et al.* (2005): Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-infected pregnant women at full term. *J Infect Dis.*, **192** : 488-91.
- MONTAGNIER L. (2004) : Human Immunodeficiency Virus (Retroviridae): General features. In : GRANOFF A. et WEBSTER R., editors. *Encyclopedia of Virology, Three-Volume Set 2nd* ed. London : Academic Press, 763-774.
- MOORE J.P. et HO D.D. (1992) : Antibodies to discontinuous or conformationally sensitive epitopes on the gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 are highly prevalent in sera of infected humans. *J Virol.*, **67** : 863-875.
- MOORE P.L., CROOKS E.T., PORTER L., ZHU P., CAYANAN C.S., GRISE H., *et al.* (2006) : Nature of nonfunctional envelope proteins on the surface of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.*, **80** : 2515–2528.
- MORAILLON A. (1994) : Rétroviroses : infection par le virus de l'immunodéficience féline. *Encyclopédie vétérinaire*, Paris. *Médecine Générale* : 1550-1554.
- MORAILLON A. (2000) : Rétroviroses felines. *Encyclopédie Vétérinaire. Médecine Générale*, 1500 : 1-9.
- MORAILLON A. et MORAILLON R. (1988) : Actualités sur les rétroviroses du chat. *Point Vét.*, 20, numéro spécial « médecine féline », 5-8.
- MULLIGAN R.C. (1993): The basic science of gene therapy. *Science*, 260 : 926-932.
- MUNG'ALA L., KILONZO N., ANGALA P., THEOBALD S., et TAEGTMEYERE M. (2006): Promoting female condoms in HIV voluntary counselling and testing centres in Kenya. *Reprod Health Matters*, **14** (28) : 99–103.
- MURPHY F.A., FAUQUET C.M. et BISHOP D.H.L. (1995) *Virus Taxonomy: Classification and nomenclature of virus*. 6^e ed. Austria : Springer-Verlag Wien, 586p.
- NAVARRO F. et LANDAU N.R. (2004) : Recent insights into HIV-1 Vif. *Curr Opin Immunol.*, **16** : 477-482.
- OBERT L.A. et HOOVER E.A. (2002) : Early Pathogenesis of Transmucosal Feline Immunodeficiency Virus Infection. *J Virol.*, **76** (12) : 6311–6322.
- OLMSTED R.A., LANGLEY R., ROELKE M.E., GOEKEN R.M., ADGER-JOHNSON D., GOFF J.P., *et al.* (1992) : Worldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: epidemiologic and phylogenetic aspects. *J Virol.*, **66** : 6008-6018.
- O'NEIL L.L., BUCKHARD M.J., et HOOVER E.A. (1996) : Frequent perinatal transmission of feline immunodeficiency virus by chronically infected cats. *J Virol.*, **70** : 2894-2901.

- PAILLOT R., RICHARD S., BLOAS F., PIRAS F., POULET H., BRUNET S., *et al.* (2005) : Toward a detailed characterization of feline immunodeficiency virus-specific T cell immune responses and mediated immune disorders. *Vet Immunol Immunopathol.*, **106** :1-14.
- PANCINO G., CHAPPEY C., SAURIN W., et SONIGO P. (1993a) : B epitopes and selection pressures in feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins. *J Virol.*, **67** (2) : 664-672.
- PANCINO G., FOSSATI I., CHAPPEY C., CASTELOT S., HURTREL B., MORAILLON A., *et al.* (1993b) : Structure and variations of feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins. *Virology*, **192** : 659-662.
- PANDREA I., KORNFELD C., PLOQUIN M.J., APETREI C., FAYE A., ROUQUET P., *et al.* (2005) : Impact of viral factors on very early in vivo replication profiles in simian immunodeficiency virus SIVagm-infected African green monkeys. *J Virol.*, **79** : 6249-6259.
- PAPASOULIOTIS K., GRUFFYDD-JONES T.J., WERRETT G., BROWN P.J., HOPPER C.D. STOKES C.R., *et al.* (1998) : Assessment of intestinal function in cats with chronic diarrhea after infection with feline immunodeficiency virus. *Am J Vet Res.*, **59** : 569-574.
- PARODI A.L., MORAILLON A., et FEMENIA F. (1992) : Le syndrome lymphadénopathie généralisée du chat : lésions ganglionnaires associées à l'infection par le virus leucémogène félin (FeLV) et le virus immunodéficientaire (FIV) félin. *Point Vét.*, **24** (146) : 377-381.
- PARODI A.L., FEMENIA F., MORAILLON A., CRESPEAU F. et FONTAINE J.J. (1994) : Histopathological Changes in Lymph Nodes of Cats Experimentally Infected With the Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *J Comp Pathol.*, **111** : 165-174.
- PECON-SLATTERY J., TROYER J.L., JOHNSON W.E. et O'BRIEN S.J. (2008) : Evolution of feline immunodeficiency virus in Felidae: Implications for human health and wildlife ecology. *Vet Immunol Immunopathol.*, **123** : 32-44.
- PECORARO M.R., TOMONAGA K., MIYAZAWA T., KAWAGUCHI Y., SUGITA S., YUKINOBU T., *et al.* (1996) : Genetic diversity of Argentine isolates of feline immunodeficiency virus. *J Gen Virol.*, **77** : 2031-2035.
- PEDERSEN N.C. (1988). *Feline Immunodeficiency Virus Infection*. Goleta : Am. Vet. Publications, 115-123.
- PEDERSEN N.C. (1993). The Feline Immunodeficiency Virus. *In: The Retroviridae*. Vol. 2 New York : Plenum Publishing Corp., 181-228.
- PEDERSEN N.C., HO E.W., BROWN M.L., et YAMAMOTO J.K. (1987) : Isolation of a T-Lymphotropic Virus from Domestic Cats with an Immunodeficiency-Like Syndrome. *Science*, **235** : 790-793.
- PEDERSEN N.C., TORTEN M., RIDEOUT B., SPARGER E., TONACHINI T., LUCIW P.A., *et al.* (1990) : Feline leukemia virus infection as a potentiating factor for the primary and secondary stages of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J Virol.*, **64** : 598-606.
- PEDERSEN N.C., LEUTNEGGER C.M., WOO J., et HIGGINS J. (2001): Virulence differences between two field isolates of feline immunodeficiency virus (FIV-APetaluma and FIV-

- CPGammar) in young adult specific pathogen free cats. *Vet Immunol Immunopathol.*, **79** (1-2) : 53-67.
- PEDRETTI E., PASSERI B., AMADORI M., ISOLA P., DI PEDE P., TELERA A., *et al.* (2006) : Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.*, **109** : 245-254.
- PHILLIPS K., ARAI M., TANABE T., RASKIN R., VOLZ M., UHL E.W., *et al.* (2005) : FIV-infected cats respond to short-term rHuG-CSF treatment which results in anti-GCSF neutralizing antibody production that inactivates drug activity. *Vet Immunol Immunopathol.*, **108** : 357-371.
- PHILLIPS T.R., TALBOTT R.L., LAMONT C., MUIR S., LOVELACE K., *et al.* ELDER J.H. (1990): Comparison of two host cell range variants of feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **64** : 4605-4613.
- PHILLIPS T.R., LAMONT C., KONINGS D.A., SHACKLETT B.L., HAMSON C.A., LUCIW P.A., *et al.* (1992) : Identification of the rev transactivation and rev-responsible elements of feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **66** : 5464-5471.
- PHILLIPS T.R., PROSPÉRO-GARCIA O., PUAOI D.L., LERNER D.L., FOX H.S., OLMSTED R.A., *et al.* (1994) : Neurological abnormalities associated with feline immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol.*, **75** : 979-987.
- PIATAK M, SAAG MS, YANG C., CLARK S.L., KAPPES J.C., LUK K.-C., *et al.* (1993) : High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*, **259** : 1749-1754.
- PINKERTON S.D. *et al.* ABRAMSON P.R. (1997) : Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med.*, **44** (9) : 1303-1312.
- PISTELLO M., MOSCARDINI M., MAZZETTI P., BONCI F., ZACCARO L., ISOLA P., *et al.* (2002) : Development of feline immunodeficiency virus ORF-A (*tat*) mutants : *in vitro* and *in vivo* characterization. *Virology*, **298** : 84-95.
- PISTELLO M., BONCI F., ISOLA P., MAZZETTI P., MERICO A., ZACCARO L., *et al.* (2005) : Evaluation of feline immunodeficiency virus ORF-A mutants as candidate attenuated vaccine. *Virology*, **332** : 676-690.
- PISTELLO M., BONCI F., FLYNN J.N., MAZZETTI P., ISOLA P., ZABOGLI E., *et al.* (2006) : AIDS vaccination studies with an ex vivo feline immunodeficiency virus model: analysis of the accessory ORF-A protein and DNA as protective immunogens. *J Virol.*, **80** (18) : 8856-68.
- PLANTIER J.-C., LEOZ M., DICKERSON J.E., DE OLIVEIRA F., CORDONNIER F., LEMEE V., *et al.* (2009) : A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine*, **15** (8): 871-872.
- POESCHLA E.M. *et al.* LOONEY D.J. (1998) : CXCR4 is required by a non-primate lentivirus: heterologous expression of feline immunodeficiency virus in human, rodent and feline cells. *J Virol.*, **72** (8) : 6858-6866.
- POLI A., ABRAMO F., MATTEUCCI D., BALDINOTTI F., PISTELLO M., LOMBARDI S., *et al.* (1995) : Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection : p24 antigen detection, virus isolation and PCR analysis. *Vet Immunol Immunopathol.*, **46** : 13-20.

- POPOVIC M., SARNGADHARAN M.G., READ E., et GALLO R.C. (1984): Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, **224** : 497-500.
- PRICE R.W., BREW B., SIDTIS J., ROSENBLUM M., SCHECK A.C., et CLEARY P. (1988) : The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science*, **239** : 586-592.
- PU R., COLEMAN J., COISMAN J., SATO E., TANABE T., ARAI M., *et al.* (2005) : Dual-subtype FIV vaccine (Fel-O-Vax FIV) protection against a heterologous subtype B FIV isolate. *J Feline Med Surg.*, **7** : 65-70.
- QUINN T.C., MANN J.M., CURRAN J.W. et PIOT P. (1986): AIDS in Africa : an epidemiologic paradigm. *Science*, **234** : 955-963.
- QUINN P.J., MARKEY B.K., CARTER M.E ., DONELLY W.J., et LEONARD F.C. (2002a). Retroviridae *In: Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, Oxford : Editions Blackwell Science, 354-365.
- QUINN P.J., MARKEY B.K., CARTER M.E ., DONELLY W.J., et LEONARD F.C. (2002b). Replication of viruses *In: Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, Oxford : Editions Blackwell Science, 283-289.
- REGGETI R. et BIENZLE D. (2004) : Feline immunodeficiency virus subtypes A, B and C and intersubtype recombinants in Ontario, Canada. *J Gen Virol.*, **85** : 1843-1852.
- RERKS-NGARM S., PITISUTTITHUM P., NITAYAPHAN S., KAEWKUNGWAL J., CHIU J., PARIS R., *et al.* (2009) : Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.*, **361** : 1-12.
- RICHARDSON J., FOSSATI I., MORAILLON A., CASTELOT S., SONIGO P., PANCINO G., *et al.* (1996) : Neutralization sensitivity and accessibility of continuous B cell epitopes of the feline immunodeficiency virus envelope. *J Gen Virol.*, **77** (4) : 759-771.
- RICHARDSON J., BROCHE S., BAUD S., LESTE-LASSERNE T., FEMENIA F., LEVY D., *et al.* (2002) : Lymphoid activation : a confounding factor in AIDS vaccine development ? *J Gen Virol.*, **83** : 2515-2521.
- RIDEOUT B.A., LOWENSTINE L.J., HUTSON C.A., MOORE P.F. et PEDERSEN N.C. (1992) : Characterization of morphologic changes and lymphocyte subset distribution in lymph nodes from cats with feline immunodeficiency virus infection. *Vet Pathol.*, **29** : 391-399.
- RINALDO C., HUANG X.-L., FAN Z., DING M., BELTZ L., LOGAR A., PANICALI D., *et al.* (1995) : High levels of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) memory cytotoxic T-lymphocyte activity and low viral load are associated with lack of disease in HIV-1 infected long-term nonprogressors. *J Virol.*, **69** (9) : 5838-5842.
- ROBB M.L. (2008) : Failure of the Merck HIV vaccine: an uncertain step forward. *The Lancet*, **372** : 1857-1858.
- ROBBINS P.D. et GHIVIZZANI S.C. (1998) : Viral vectors for gene therapy. *Pharmacol Ther.*, **80** (1): 35-47.

ROUZIUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M., BLANCHE S., MAYAUX M.J., GRISCELLI C., *et al.* (1993) : The HIV infection in newborns french study group: timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. *AIDS*, **7** : 49-52.

SATO R., INANAMI O., TANAKA Y., TAKASE M., *et* NAITO Y. (1996) : Oral administration of bovine lactoferrin for treatment of intractable stomatitis in feline immunodeficiency virus (FIV)-positive and FIV-negative cats. *Am J Vet Res.*, **57** (10) : 1443-1446.

SCHOENLY K.A. *et* WEINER D.B. (2008) : Human Immunodeficiency Virus Type 1 vaccine development: recent advances in the cytotoxic T-lymphocyte platform “spotty business”. *J Virol.*, **82** (7) : 3166–3180.

SCOTT V.L., BURGESS S.C., SHACK L.A., LOCKETT N.N. *et* COATS K.S. (2008) : Expression of CD134 and CXCR4 mRNA in term placentas from FIV-infected and control cats. *Vet Immunol Immunopathol.*, **123** : 90-96.

SELLON R.K., JORDAN H.L., KENNEDY-STOSKOPF S., TOMPKINS M.B. *et* TOMPKINS W.A.F. (1994) : Feline immunodeficiency virus can be experimentally transmitted via milk during acute maternal infection. *J Virol.*, **68** (5) : 3380-2285.

SHELTON G.H., GRANT C.K., LINENBERGER M.L., *et* ABKOWITZ J.L. (1990) : Severe neutropenia associated with griseofulvin in cats with FIV infection. *J Vet Inter Med.*, **4** : 317-319.

SHELTON G.H. (1991) : Clinical manifestations of Feline Immunodeficiency Virus infection. *Feline Practice*, **19** (6) : 14-20.

SHIMOJIMA M., MIYAZAWA T., IKEDA Y., MCMONAGLE E.L., *et* HAINING H. (2004) : Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science*, **303** : 1192-1195.

SIEBELINK K.H., TIJHAAR E., HUISMAN R.C., HUISMAN W., DE RONDE A., DARBY I.H., *et al.* (1995) : Enhancement of feline immunodeficiency virus infection after immunization with envelope glycoprotein subunit vaccines. *J Virol.*, **69** : 3704-3711.

SILVERA P., RICHARDSON M.W., GREENHOUSE J., YALLEY-OGUNRO J., SHAW N., MIRCHANDANI J., *et al.* (2002) : Outcome of simian-human immunodeficiency virus strain 89.6p challenge following vaccination of rhesus macaques with human immunodeficiency virus Tat protein. *J Virol.*, **76** (8) : 3800–3809.

SIMON V., HO D.D., *et* KARIM Q.A. (2006) : HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*, **368** : 489–504.

SODORA D.L., SHPAER E.G., KITCHELL B.E., DOW S.W., HOOVER E.A. *et* MULLINS J.I. (1994) : Identification of three feline immunodeficiency virus (FIV) env gene subtypes and comparison of the FIV and human immunodeficiency type 1 evolutionary patterns. *J Virol.*, **68** : 2230-2238.

SONG W., COLLISSON E.W., BILLINGSLEY P.M., *et* BROWN W.C. (1992) : Induction of feline immunodeficiency virus-specific cytolytic T-cell responses from experimentally infected cats. *J Virol.*, **66** (9) : 5409-5417.

- SOUQUIERE S., ONANGE R., MAKUWA M., PANDREA I., NGARI P., ROUQUET P., *et al.* (2009) : Simian immunodeficiency virus types 1 and 2 (SIV mnd 1 and 2) have different pathogenic potentials in rhesus macaques upon experimental cross-species transmission. *J Gen Virol.*, **90** : 488-499.
- SPARKES A.H., HOPPER C.D., MILLARD W.G., GRUFFYDD-JONES T.J., *et* HARBOUR D.A. (1993) : Feline immunodeficiency virus infection. Clinicopathologic findings in 90 naturally occurring cases. *J Vet Intern Med.*, **7**: 85-90.
- SPARGER E.E. (1993) Current thoughts on feline immunodeficiency virus infection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **23** (1) : 173-187.
- SPARGER E.E, SHACKLETT B.L., RENSHAW-GEGG L., BARRY P.A., PEDERSEN N.C., ELDER J.H., *et al.* (1992) : Regulation of gene expression directed by the long terminal repeat of the feline immunodeficiency virus. *Virology*, **187** : 165-177.
- SPEARMAN P., KALAMS S., ELIZAGA M., METCH B., CHIU Y.-L., ALLEN M., *et al.* (2009) : Safety and immunogenicity of a CTL multiepitope peptide vaccine for HIV with or without GM-CSF in a phase I trial. *Vaccine*, **27** : 243–249.
- STAPRANS S.I., BARRY A.P., SILVESTRI G., SAFRIT J.T., KOZYR N., SUMPTER B., *et al.* (2004) : Enhanced SIV replication and accelerated progression to AIDS in macaques primed to mount a CD4 T cell response to the SIV envelope protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101** (35) : 13026-13031.
- STEININGER C., PUCHHAMMER-STÖCKL E., *et* POPOW-KRAUPP T. (2006) : Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol.*, **37** : 1–9.
- STEINRIGL A. *et* KLEIN D. (2003) : Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in Central Europe: a prerequisite for vaccination and molecular diagnostics. *J Gen Virol.*, **84** : 1301-1307.
- STRATIGOS J.D. *et* JOHNSON R.A. (2000) : Color Atlas: AIDS and the Skin. *Clin Dermatol.*, **18** : 491-492.
- SULKOWSKI M.S. (2008) : Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.*, **48** : 353–367.
- TAKEDA A., TUAZON C.U., *et* ENNIS F.A. (1988) : Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry. *Science*, **242** : 580-583.
- TALBOTT R.L., SPARGER E.E., LOVELACE K.M., FITCH W.M., PEDERSEN N.C., LUCIW P.A., *et al.* (1989): Nucleotide sequence and genomic organization of feline immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **86** : 5743-5747.
- TOMONAGA K., NORUNINE J., SHIN Y.S., FUKASAWA M., MIYAZAWA T., ADACHI A., *et al.* (1992) : Identification of a feline immunodeficiency virus gene which is essential for cell-free virus infectivity. *J Virol.*, **66** : 6181-6185.
- TORTEN M., FRANCHINI M., BARLOUGH J.E., GEORGE J.W., MOZES E., LUTZ H., *et al.* (1991) : Progressive immune dysfunction in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol.*, **65** (5) : 2225-2230.

TROYER J.L., PECON-SLATTERY J., ROELKE M.E., JOHNSON W., VANDEWOUDE S., VAZQUEZ-SALAR N., *et al.* (2005): Seroprevalence and genomic divergence of circulating strains of feline immunodeficiency virus among *Felidae* and *Hyaenidae* species. *J Virol.*, **79** (13): 8282-8294.

UELAND K. ET NESSE L.L. (1992) : No evidence of vertical transmission of naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.*, **33** : 301-308.

UHL E.W., HEATON-JONES T.G., PU R., et YAMAMOTO J.K. (2002) : FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review FIV vaccine 2002 update and review. *Vet Immunol Immunopathol.*, **90** : 113–132.

UHL E.W., MARTIN M., COLEMAN J.K., et YAMAMOTO J.K. (2008) : Advances in FIV vaccine technology. *Vet Immunol Immunopathol.*, **123** : 65-80.

UNAIDS, WHO. *Global summary of the AIDS epidemic, December 2007*. Mis à jour en décembre 2007.

[http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/071118_epicore2007_slides_en.pdf], (consulté le 7 septembre 2009)

VELJKOVIC V., VELJKOVIC N., GLISIC S., et HOB M.-W. (2008) : AIDS vaccine: Efficacy, safety and ethics. *Vaccine*, **26** : 3072-3077.

Virbac santé animale. *Site internet de virbac suisse SA*. [en-ligne] Mis à jour en avril 2005. [<http://www.virbac.ch/>] (consulté le 11 octobre 2009)

WAGAMAN P.C., HASSELKUS-LIGHT C.S., HENSON M., LERNER D.L., PHILLIPS T.R. et ELDER J.H. (1993) : Molecular Cloning and Characterization of Deoxyuridine Triphosphatase from Feline Immunodeficiency Virus. *Virology*, **196** (2) : 451-457.

WALKER C.M., MOODY D.J., STITES D.P. et LEVY J.A. (1986) : CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science*, **234** : 1563-1566.

WALKER C.M., ERICKSON A.L., HSUEH F.C., et LEVY J.A. (1991) : Inhibition of human immunodeficiency virus replication in acutely infected CD4+ cells by CD8+ cells involves a noncytotoxic mechanism. *J Virol.*, **65** : 5921-5927.

WALKER L.M., PHOGAT S.K., CHAN-HUI P.-Y., WAGNER D., PHUNG P., GOSS J.L., *et al.* (2009): Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. *Science*, **326** : 285-289.

WATERS A.K., DE PARSEVAL A.P., LERNER D.L., NEIL J.C., THOMPSON F.J. et ELDER J.H. (1996) : Influence of ORF2 on host cell tropism of feline immunodeficiency virus. *Virology*, **215** (1): 10-16.

WEISSMAN D., POLI G., FAUCI A.S (1994) :Interleukin 10 blocks HIV replication in macrophages by inhibiting the autocrine loop of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 induction of virus. *AIDS Res Hum Retrovir.*, **10** : 1199–1206.

WILLETT B.J., PICARD L., HOSIE M.J., TURNER J.D., ADEMA K. et CLAPHAM P.R. (1997) : Shared usage of the chemokine receptor CXCR4 by the feline and human immunodeficiency viruses. *J Virol.*, **71** (9): 6407-6415.

WILLIAMS K.C. et BURDO T.H. (2009) : HIV and SIV infection: the role of cellular restriction and immune responses in viral replication and pathogenesis. *APMIS*, **117** : 400-412.

YAMAMOTO J.K., SPARGER E., HO E.W., ANDERSEN P.R., O'CONNOR T.P., MANDELL C.P., *et al.* (1988) : Pathogenesis of Experimentally Induced Feline Immunodeficiency Virus Infection in Cats. *Am J Vet Res.*, **49** : 1246-1258.

YAMAMOTO J.K., HANSEN H., et HO E.W. (1989) : Epidemiologic and Clinical Aspects of Acquired Feline Immunodeficiency Virus Infection in Cats From the Continental United States and Canada and Possible Mode of Transmission. *J Am Vet Med Assoc.*, **194** : 213-220.

YAMAMOTO J.K. (2004) : Feline Immunodeficiency Virus (Retroviridae). *In* : GRANOFF A. et WEBSTER R., editors. *Encyclopedia of Virology, Three-Volume Set 2nd ed.* London : Academic Press, 535-541.

YANG O.O., KALAMS S.A., ROSENZWEIG M., TROCHA A., JONES N., KOZIEL M., *et al.* (1996) : Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1- infected cells by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol.*, **70** : 5799–806.

ZENGER E., BROWN W.C., SONG W., WOLF A.M., PEDERSEN N.C., LONGNECKER M., *et al.* (1993) : Evaluation of cofactor effect of feline syncytium-forming virus on feline immunodeficiency virus infection. *Am J Vet Res.*, **54** : 713-718.

ANNEXE 1 : Conseils et recommandations pour la gestion des rétroviroses félines, D'après Levy *et al.* 2008a :

- Un chat malade devrait être testé, même s'il a déjà fait l'objet d'un dépistage négatif dans le passé.
- Les chats et chatons devraient être testés au moment de l'acquisition :
 - même s'ils ne sont pas supposés vivre avec d'autres chats, ils peuvent être testés pour diverses raisons, à savoir l'impact sur leur santé, la possibilité que d'autres chats rejoignent le foyer ou qu'un chat supposé confiné s'échappe et rencontre d'autres chats à l'extérieur.
 - un test devrait être effectué à l'adoption ; et un test négatif devrait être renouvelé au bout de 60 jours minimum.
- Les chats ayant été exposés récemment à un chat de statut infectieux vis-à-vis des rétrovirus connu, infecté, ou inconnu ; et particulièrement s'il y a eu morsure, devraient être testés, même s'ils ont été testés négatifs auparavant :
 - Le test doit être effectué immédiatement, et en cas de négativité, refait dans un délai d'au moins 60 jours pour le FIV (30 pour le FeLV, 60 si le type d'exposition virale est inconnu).
- Les chats vivant en foyers avec d'autres chats infectés devraient être testés pour le FeLV et le FIV tous les ans, à moins qu'ils soient isolés convenablement.
- Les chats présentant un mode de vie à risque (accès à l'extérieur, dans des voisinages présentant une forte densité de population féline, chats sujets à se battre car présentant des traces de morsure et des abcès), devraient être testés régulièrement.
- Les chats devraient être testés avant une vaccination contre le FeLV, ou le FIV le cas échéant.
- Les chats utilisés pour effectuer des dons de sang ou d'organes devraient présenter des tests négatifs pour le FeV et le FIV, en plus de résultats négatifs de PCR en temps réel.
- Réeffectuer des tests intermittents n'est pas nécessaire chez les chats de statut négatif confirmé, à moins qu'ils ne tombent malades ou qu'ils aient pu être exposés.

ANNEXE 2 : Molécules, posologies et associations des antirétroviraux pour le traitement du SIDA humain,
D'après Dupuis *et al.* 2009

Tableau 13 : Posologies et conseils pour l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase
D'après Dupuis *et al.* 2009

Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INsTI).		
DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prises
Zidovudine (AZT)	Retrovir®	En 2 à 3 prises quotidiennes, en dehors ou au cours des repas : – adulte : 500 à 600 mg/j, – enfant : 90 à 180 mg/m ² <i>per os</i> toutes les 6 heures, – transmission maternofoetale (TMF) : 100 mg x 5/j (mère), – en perfusion IV d'une heure, 1 à 2 mg/kg toutes les 4 heures.
Didanosine (DDI)	Videx®	• En comprimés, en 1 ou 2 prises par jour impérativement à jeun (30 min avant un repas) • ou en gélules, en 1 ou 2 prises par jour impérativement à jeun (2 heures avant un repas) : – adulte de plus de 60 kg : 400 mg/j, – adulte de moins de 60 kg : 250 mg/j, – enfant : 240 mg/m ² /j en début de traitement. <i>Remarque</i> : si 1 prise par jour, privilégier le soir.
Stavudine (D4T)	Zerit®	En deux prises quotidiennes, 1 heure avant les repas si possible ou avec un repas léger, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : – pesant moins de 60 kg, 30 mg toutes les 12 heures, – pesant plus de 60 kg, 40 mg toutes les 12 heures.
Lamivudine (3TC)	Epivir®	En 1 ou 2 prises par jour, à jeun ou au cours des repas : – adulte et enfant de plus de 12 ans, 300 mg/j en 1 prise ou 150 mg toutes les 12 heures ; – enfant de 3 mois à 12 ans, 4 mg/kg toutes les 12 heures sans dépasser 300 mg/j.
Abacavir (ABC)	Ziagen®	En 2 prises quotidiennes, en dehors ou au cours des repas : – adulte, 300 mg toutes les 12 heures soit 2 cp/j (600 mg) ; – enfant de 3 à 12 ans, 8 mg/kg 2 fois/j sans dépasser 600 mg/j. <i>Remarque</i> : possibilité de prendre 600 mg en 1 prise par jour.
Emtricitabine (FTC)	Emtriva®	En 1 prise par jour, à jeun ou au cours d'un repas : – adulte, 200 mg/j en 1 prise, – enfant de plus de 33 kg et capable d'avaler, 200 mg/j en 1 prise.
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)	Combivir®	En 2 prises par jour, à jeun ou au cours d'un repas : adulte et enfant de plus de 12 ans, 2 cp/j.
Lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Kivexa®	En 1 prise par jour, au cours ou en dehors des repas : adulte et enfant de plus de 12 ans, 1 cp/j.
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Trizivir®	En 2 prises quotidiennes, en dehors ou au cours des repas : adulte, 1 cp toutes les 12 heures, soit 2 cp/j.

Tableau 14 : **Posologies et conseils d'utilisation des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase**
D'après Dupuis *et al.* 2009

Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).		
DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prises
Névirapine (NVP)	Viramune®	À dose progressive, à jeun ou au cours des repas : – adulte, 200 mg/j durant 14 jours puis 200 mg x 2/j (1 prise par jour possible) ; – enfant de 8 à 16 ans, 4 mg/kg/j pendant 14 jours puis 4 mg/kg x 2/j sans dépasser 400 mg/j ; – enfant de 2 mois à 8 ans, 4 mg/kg/j pendant 14 jours puis 7 mg/kg x 2/j, sans dépasser 400 mg/j.
Éfavirenz (EFV)	Sustiva®	En 1 prise le soir au coucher avec ou sans nourriture : – adulte, 600 mg/j, – enfant de plus de 40 kg, 600 mg/j, – enfant de 32 à 40 kg, 400 mg/j, – enfant de 25 à 32 kg, 350 mg/j, – enfant de 20 à 25 kg, 300 mg/j, – enfant de 15 à 20 kg, 250 mg/j, – enfant de 13 à 15kg, 200 mg/j.
Étravirine	Intérence®	En 2 prises par jour, l'une après le petit-déjeuner et l'autre après le repas du soir : 200 mg x 2/j chez l'adulte.
Delavirdine (DLV)	Rescriptor® [ATUn]	En 3 prises par jour avec ou sans nourriture, mais de préférence avec des boissons acides (jus d'orange) : 400 mg x 3 fois/j (6 cp/j) chez l'adulte.

[ATUn] : autorisation temporaire d'utilisation nominale.

Tableau 15 : Posologies et conseils d'utilisation des inhibiteurs de l'aspartyl protéase
D'après Dupuis *et al.* 2009

Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs de l'aspartyl protéase.		
DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prises
Ritonavir (RTV)	Norvir®	100 à 200 mg 2 fois /j comme <i>booster</i> associé à d'autres IP, administrés de préférence au cours des repas. Si utilisé comme antirétroviral, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, 600 mg x 2 fois/j soit 1 200 mg/j ou 12 capsules molles/j.
Saquinavir (SQV-hgc)	Invirase®	En 2 prises quotidiennes, matin et soir, toujours au repas ou dans les 2 heures suivant les repas, chez l'adulte et l'enfant de plus de 16 ans : 1 000 mg x 2/j soit 2 cp 500 mg x 2 fois /j + 100 mg x 2 fois/j de ritonavir <i>booster</i> avalés en même temps.
Indinavir (IDV)	Crivivan®	<ul style="list-style-type: none"> En 3 prises quotidiennes, espacées de 8 heures impérativement à jeun (1 heure avant les repas ou 2 heures après et toujours avec de l'eau non alcaline car l'hydratation est indispensable) : <ul style="list-style-type: none"> adulte, 800 mg toutes les 8 heures, soit 2 400 mg/j, enfant de plus de 4 ans, 500 mg/m²/prise toutes les 8 heures (sans dépasser 800 mg/prise). Ou en 2 prises sans contrainte par rapport au repas, chez l'adulte : 800 mg x 2 fois/j + 100 mg x 2 fois/j de ritonavir <i>booster</i>.
Nelfinavir (NFV)	Viracept®	En 2 ou 3 prises quotidiennes, toujours au cours des repas : <ul style="list-style-type: none"> adulte et enfant de plus de 13 ans, 1 250 mg x 2 fois/j (ou 750 mg x 3 fois /j), enfant de 3 à 13 ans, 50 à 55 mg/kg x 2 fois/j (ou 25-30 mg/kg x 3 fois/j).
Amprénavir (APV)	Agenerase®	<p>Capsules molles</p> <p>En 2 prises quotidiennes, à jeun ou au cours d'un repas :</p> <ul style="list-style-type: none"> adulte et enfant de plus de 12 ans (> 50 kg), 1 200 mg x 2 fois/j (+100 mg x 2 fois/j de ritonavir <i>booster</i>), adulte de moins de 50 kg et enfant de 4 à 12 ans, 20 mg/kg x 2 fois/j, sans dépasser 2 400 mg/j. <p>Solution buvable</p> <p>Enfant de 4 à 12 ans, 17 mg/kg x 3 fois/j, sans dépasser 2 800 mg/j.</p> <p><i>Remarques</i> : les posologies des capsules molles et de la solution buvable ne sont pas transposables du fait d'une biodisponibilité différente. La solution buvable contient 55 % de propylène glycol.</p>
Fosamprénavir (FPV)	Telzir®	<p>Comprimés</p> <p>En 2 prises quotidiennes, à jeun ou au cours d'un repas : chez l'adulte, 700 mg x 2 fois/j (+ 100 mg x 2 fois/j de ritonavir <i>booster</i>).</p> <p>Solution buvable</p> <p>En 2 prises quotidiennes, en dehors des repas : 14 mL x 2 fois/j (+ 100 mg x 2 fois/j de ritonavir <i>booster</i>).</p>
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra®	À dose progressive sur 4 jours au moins, en 2 prises quotidiennes, toujours au cours d'un repas. <p>Comprimés</p> <p>Adulte et enfant de plus de 12 ans, 2 cp x 2 fois/j.</p> <p>Solution buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> adulte et enfant de plus de 12 ans, 5 mL x 2 fois/j, enfant de plus de 2 ans, 230 + 57,5 mg/m² x 2 fois/j, soit 2,9 mL/m² x 2 fois/j.
Atazanavir (ATZ)	Reyataz®	En 1 seule prise quotidienne, toujours au cours d'un repas, chez l'adulte, 300 mg/j (avec 100 mg de ritonavir dans la même prise), soit 2 gélules de 150 mg d'ATZ + 1 capsule de 100 mg de RTV.
Tipranavir (TPV)	Aptivus®	En 2 prises quotidiennes au cours ou en dehors des repas, 500 mg x 2 fois/j (+ 200 mg x 2/j de ritonavir <i>booster</i>).
Darunavir (DRV)	Prezista®	En deux prises par jour, en fin de repas, chez l'adulte, 600 mg x 2 fois/j + 100 mg de ritonavir x 2 fois/j en <i>booster</i> à prendre en même temps.

Tableau 16 : Associations de traitements antirétroviraux validées, à utiliser comme premier traitement antiviral
D'après Dupuis *et al.* 2009

Associations validées à préférer dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral.			
Trithérapie avec IP			Spécialités
<i>Choisir un médicament dans chaque colonne</i>			
Abacavir	Lamivudine	Atazanavir/r*	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine	Fosamprénavir/r*	Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
		Lopinavir/r*	Reyataz®/Norvir®
			Telzir®/Norvir®
			Kaletra®
Trithérapie avec INNTI			Spécialités
<i>Choisir un médicament dans chaque colonne</i>			
Abacavir	Lamivudine	Éfavirenz	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine		Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
Didanosine			Videx®
			Sustiva®

*r pour ritonavir associé comme booster.

Afin d'éviter l'émergence de mutants résistants, la règle est d'associer les antirétroviraux. Leur choix repose sur des critères d'efficacité, prenant en compte l'activité de ces molécules en situation d'association sur la réplication virale et le taux de CD4, l'historique médicamenteux du patient, les résultats de génotypage en cas d'échecs thérapeutiques, la recherche du tropisme vis-à-vis des corécepteurs CCR5/CXCR4, et les dosages plasmatiques des ARV.

Tableau 17 : **Contre-indications, associations déconseillées et précautions d'emploi des traitements antirétroviraux**

D'après Dupuis *et al.* 2009

Principales contre-indications, associations déconseillées et précautions d'emploi des ARV.	
Inhibiteur de la CCR5 (IFx)	Calsenri® <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation concomitante avec rifampicine + éfavirenz non recommandée (les deux inducteurs génèrent un risque de développement de résistance par sous-dosage). • Millepertuis : diminution substantielle des concentrations plasmatiques de maraviroc (avec risque d'apparition de mutants résistants) d'où une association non recommandée.
Inhibiteur de la fusion (IFs)	Fuzeon® Aucune interaction connue à ce jour (pas de métabolisme hépatique par cytochromes P450).
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Combivir® AD : pentamidine, ribavirine, stavudine. PE : amphotéricine B, carbamazépine, dapson, flucytosine, fosphénytoïne, ganciclovir, griséofulvine, phénobarbital, phénytoïne, pyriméthamine, rifampicine.
	Emtriva® AD : lamivudine.
	Épivir® AD : pentamidine. PE : triméthoprime, médicaments induisant des neuropathies périphériques.
	Kivexa® Voir Épivir® et Ziagen®.
	Rétrovir® AD : stavudine, ribavirine. PE : probénécide, pyriméthamine, sulfamides, triméthoprime, amphotéricine B, dapson, doxorubicine, flucytosine, ganciclovir, interféron, pentamidine, vinblastine, vincristine, AINS, benzodiazépines, cimétidine, codéine, morphine.
	Trizivir® Voir Rétrovir®, Épivir® et Ziagen®.
	Truvada® Voir Emtriva® et Viread®.
	Videx® AD : ganciclovir. PE : pentamidine, chloramphénicol, cisplatine, disulfirame, isoniazide, phénytoïne, ribavirine, sels d'or, vincristine.
	Viread® AD : cidofovir. PE : amphotéricine B, aminosides, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine.
	Zerit® AD : zidovudine, doxorubicine. PE : isoniazide, pentamidine, thalidomide, ribavirine.
	Ziagen® Risque faible avec d'autres médicaments. PE : avec la méthadone, risque de sous-dosage de la méthadone : une éventuelle adaptation de doses est à envisager. Alcool : augmentation des concentrations plasmatiques de Ziagen®.
	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
Rescriptor® PE : rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne, ritonavir, saquinavir, nelfinavir.	
Sustiva® PE : indinavir, ritonavir, rifampicine, opioïdes, ciclosporine et tacrolimus, AVK. Viramune® AD : rifampicine. PE : cimétidine, macrolides, rifabutine, indinavir, amprénavir, fosamprenavir, opicéides, ciclosporine, tacrolimus et AVK.	
Inhibiteur de l'intégrase (IIn)	Le raltégravir, unique représentant de cette classe fin 2007, n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450. Il n'a pas d'effet sur les CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A et n'a pas d'effet inducteur sur le CYP 3A4.
	ISENTRESS® AD : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole), antagonistes des récepteurs H ₂ sauf nécessité. PE : rifampicine (inducteur puissant de l'enzyme UGT1A1).
Inhibiteurs de la protéase virale (IP)	Les substrats, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 sont les principales molécules qui interfèrent avec les inhibiteurs de protéase virale. Ils sont donc contre-indiqués, déconseillés ou alors à utiliser avec des précautions particulières.
	<ul style="list-style-type: none"> • A. Substrats du CYP 3A4 <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-angoreux (bépridil). 2. Antiarythmiques (amiodarone, lidocaïne, quinidine). 3. Anticancéreux (docétaxel, doxorubicine, taxoïdes, vinca-alcaloïdes). 4. Antimigraigneux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans). 5. Anxiolytiques et/ou hypnotiques (benzodiazépines, buspirone). 6. Anticoagulants (carbamazépine, phénytoïne). 7. Immunodépresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus). 8. Inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 (PDE 5) : sildenafil, tadalafil, vardénafil. 9. Méthadone. 10. Neuroleptiques. 11. Sartans. 12. Statines, sauf pravastatine et rosuvastatine. 13. Warfarine. • B. Inhibiteurs du CYP 3A4 <ol style="list-style-type: none"> 1. Amiodarone. 2. Anti-infectieux (acide fusidique, dalfopristine-quinupristine, isoniazide, macrolides). 3. Antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole). 4. Immunodépresseurs (ciclosporine). 5. Divers : cimétidine, proguanil, nicardipine, félodipine, vérapamil, diltiazem. 6. Ail, jus de pamplemousse et oranges amères. • C. Inducteurs du CYP 3A4 <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulants (carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone). 2. Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, griséofulvine). 3. Antidiabétiques (glitazones). 4. Vitamine C à fortes doses (> 1 g/j). 5. Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i> ou herbe de la Saint-Jean).
Agenerase®	Cl : A1, A4, A5, A12, C2 sauf rifabutine, C5, contraceptifs oraux. AD : A8. PE : didanosine, A7, A9, B5, C1, C2.
Aptivus®	Cl : A2, A12, flécaïnide. AD : zidovudine, abacavir, ténofovir, didanosine et autres antiprotéases. PE : A8, A9, A12, A13, B2, B3, B4, B5, C2, contraceptifs oraux, corticoïdes, disulfirame, halofantrine, lopéramide, sirolimus, tacrolimus.
Crixivan®	Cl : A1, A4, A5, A12, C2, C5, halofantrine. AD : toltérodine. PE : A8, B2, B3, B4, B6, C1, C2, didanosine, éfavirenz, névirapine, tacrolimus.
Invirase®	Cl : A1, A12, C1, C2, C5, halofantrine, névirapine. PE : A8, B4, B6, tacrolimus.
Kaletra®	Cl : A1, A2, A4, A5, certains A10, A12, C2, C5, contraceptifs oraux, dextropropoxyphène, flécaïnide, halofantrine, piroxicam, zolpidem. AD : A8, A9, d'autres A10, A13, B2, B4, B5, C1, antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques, dexaméthasone, prednisolone, tacrolimus, warfarine.
Norvir®	Idem Kaletra®.
Prezista®	AD : A1, A2, A4, A7, A8, A12 y compris pravastatine (rosuvastatine ?), A13, C1, C2 sauf rifabutine, C5, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir. PE : A9, B3, rifabutine, B2, B5.
Reyataz®	Cl : inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4, substrats du CYP 3A4 à faible index thérapeutique, inhibiteurs de la pompe à protons, contraceptifs oraux. AD : A5, A8, A12, C5, indinavir, inhibiteurs calciques. PE : B3, B4, didanosine.
Telzir®	Cl : A1, A4, A5, A12, C2 comme la rifampicine, C5, contraceptifs oraux, halofantrine. AD : A8. PE : A9, B4, C1, C2 tel que rifabutine, antiacides, didanosine, inhibiteurs calciques, tacrolimus.
Viracept®	Cl : A1, A4, A12, C2 sauf rifabutine, contraceptifs oraux, halofantrine. AD : A8. PE : A5, A9, B4, C1, C5, didanosine, rifabutine, tacrolimus.

Cl : contre-indications ; AD : associations déconseillées ; PE : précautions d'emploi.

VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE FELINE (FIV) ET VACCINATION : DE LA MALADIE NATURELLE DU CHAT A UN MODELE D'ETUDE DU SIDA HUMAIN

NOM et Prénom : LISARDE-BOUCHARD Léo

Résumé

Le Virus de l'Immunodéficience Féline (FIV) et son homologue humain, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (HIV-1), sont des rétrovirus d'importance majeure en médecine vétérinaire et humaine, et de répartition mondiale. Ce sont des virus que le système immunitaire est incapable d'éliminer. Ils conduisent au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), caractérisé par l'apparition d'infections opportunistes responsables de la mort de l'individu. Bien qu'étudiés depuis près de trois décennies, il n'existe encore aucun moyen préventif ou thérapeutique capable d'enrayer durablement l'infection par ces virus. Ce travail a eu pour but de comparer la structure, l'organisation génomique et le tropisme des virus félin et humain, ainsi que les aspects épidémiologiques, pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques des maladies qu'ils induisent chez leur hôte respectif.

La meilleure méthode préventive lors d'infections virales consiste en la vaccination, qui a pour but de protéger les populations à risque. Créer un vaccin contre le SIDA représente l'un des plus grands enjeux sanitaires actuels. Chez le chat, modèle animal développant une maladie comparable à celle de l'homme, un vaccin inactivé possède actuellement une AMM, et s'est montré efficace contre plusieurs sous-types viraux. Mais la très grande variabilité de ces deux virus, ainsi que d'autres caractéristiques uniques qu'ils partagent, rendent la création d'un vaccin efficace et sûr encore incertaine chez l'homme. Toutefois, du fait du développement de nouvelles techniques et de la découverte de nouvelles cibles antigéniques pour la vaccination, de plus en plus d'essais cliniques humains vont être réalisés, conduisant à l'espoir d'une vaccination future.

Mots clés : RETROVIRUS / VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE FELINE / FIV / VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE / HIV / SIDA / VACCINATION / MODELE ANIMAL / CARNIVORE / CHAT / HOMME

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. CORDONNIER Nathalie

Assesseur : Dr. LE PODER Sophie

Invitée : Dr. RICHARDSON Jennifer

Adresse de l'auteur :

M. Lisarde-Bouchard Léo

8 rue Lécuellé,

63 100 Clermont-Ferrand

FRANCE

FELINE IMMUNODEFICIENCY VIRUS (FIV) AND VACCINATION : FROM THE NATURAL DISEASE OF THE CAT TO AN ANIMAL MODEL OF HUMAN AIDS

SURNAME : LISARDE-BOUCHARD

Given name : Léo

Summary

The Feline Immunodeficiency Virus (FIV), and its human homologue HIV-1, are retroviruses of main interest in veterinarian and human medicine. The infection of their host results in the inability for the immune system to eliminate the virus, leading to the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). This state is characterised by the development of opportunistic infections, responsible for the death of the human or animal host. Despite nearly three decades of research, no prophylactic or curative treatment able to stem the infection permanently has been discovered yet. The aim of this study has been to compare the structure, the genomic organization and the tropism of both feline and human viruses, as well as the epidemiological, pathological, diagnostic and therapeutic aspects of the diseases they are responsible for.

The best prophylactic method to stop viral infections has always been vaccination, in a bid to protect high-risk populations. Designing an AIDS vaccine represents one of the biggest stake of this century. The cat is an animal model subject to a form of AIDS comparable to that of man but has at its disposal an inactivated vaccine which has received a manufacturing licence, and has proven to be effective against various viral subtypes. Unfortunately, the extreme variability of these viruses, and some unique characteristics these retroviruses have in common, make the creation of an effective and safe human vaccine still unreliable. Still, the development of new techniques, the discovery of new antigenic targets for vaccination, and the prospective increase in clinical tests on humans, give us hopes for a future vaccination.

Keywords : RETROVIRUS / FELINE IMMUNODEFICIENCY VIRUS / FIV / HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS / HIV / AIDS / VACCINATION / ANIMAL MODEL / CARNIVORE / CAT / HUMAN

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. CORDONNIER Nathalie

Assessor : Dr. LE PODER Sophie

Guest : Dr. RICHARDSON Jennifer

Author's address :

M. Lisarde-Bouchard Léo

8 rue Lécuellé,

63 100 Clermont-Ferrand

FRANCE