

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2007 - Thèse n°

***ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CHEZ DES CHATS
PORTEURS CHRONIQUES ASYMPTOMATIQUES DU
VIRUS DE LA LEUCOSE FELINE.***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 22 juin 2007
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Armèle MALAVALLON-CARLIER
Née le 22 août 1972
A Auxerre (Yonne)



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

Mise à jour : 02/01/2007

| | PR EX | PR 1 | PR 2 | MC | Contractuel, Associé, JPAC et ISPV | AERC | Chargés de consultations et d'enseignement |
|---|------------|-------------------------|---------------------------------|--|--|------------|---|
| DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE | | | | | | | |
| Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale | Y. RICHARD | | A. KODJO | V. GUERIN-FAUBLEE D. GREZEL | | | |
| Pathologie infectieuse | | | A. LACHERETZ M. ARTOIS | J. VIALARD | | | |
| Parasitologie et Maladies Parasitaires | MC. CHAUVE | G. BOURDOISEAU | | MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER | | | |
| Qualité et Sécurité des Aliments | | | P. DEMONT C. Vernozy | A. GONTHIER | | | |
| Législation et Jurisprudence | | | A. LACHERETZ | S. COLARDELLE | | | |
| Bio-informatique - Bio-statistique | | | | P. SABATIER ML. DELIGNETTE K. CHALVET-MONFRAY | | | |
| DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE | | | | | | | |
| Anatomie | | | T. ROGER | S. SAWAYA | C. BOULOCHER ME DUCLOS | | |
| Chirurgie et Anesthésiologie | | JP. GENEVOIS | D. FAU E. VIGUIER D. REMY | | S. JUNOT (MCC) K. PORTIER (MCC) C. DECOSNE-JUNOT (MCC) | C. CAROZZO | |
| Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie | | | C. FLEURY | T. MARCHAL | P. BELLI D. PIN | | |
| Hématologie | | C. FOURNEL | | | D. WATRELOT-VIREUX (MCC) | | |
| Médecine interne | | JL. CADORE | | L. CHABANNE F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOLL | | | I. BUBLOT |
| Imagerie Médicale | | | | | J. SONET (MCC) | | |
| DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES | | | | | | | |
| Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale | | M. FRANCK | | L. MOUNIER | | | |
| Nutrition et Alimentation | | | | D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON | | | |
| Biologie et Pathologie de Reproduction | | F. BADINAND | M. RACHAIL-BRETIN | S. BUFF P. GUERIN | A. C. LEFRANC | | |
| Pathologie Animaux de Production | | P. BEZILLE | T. ALOGNINOIWA | R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND | | | G. LESOBRE P. DEBARNOT D. LAURENT |
| DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES | | | | | | | |
| Physiologie/Thérapeutique | | | | J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN | | | |
| Biophysique/Biochimie | | E. BENOIT F. GARNIER | | T. BURONFOSSE | | | |
| Génétique et Biologie moléculaire | | G. KECK | F. GRAIN | V. LAMBERT | | | |
| Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament | | | P. JAUSSAUD P. BERNY | | | | |
| Langues | | | | | C. FARMER T. AVISON | | |
| DEPARTEMENT HIPPIQUE | | | | | | | |
| Pathologie équine | | JL. CADORE | | A. BENAMOJ-SMITH | | | |
| Clinique équine | | O. LEPAGE | | A. LEBLOND | M. GLANGL | | |

A Monsieur le Professeur Dominique PEYRAMOND

de la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Antoine LACHERETZ

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter l'encadrement de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de la considération et du respect que nous lui portons.

A Monsieur le Professeur Angeli KODJO

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Nos très sincères remerciements.

A Christiane et Paul Malavallon, mes parents,

Pour leur amour et leur soutien tout au long du chemin.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A Monique et Jean-Claude Carlier, mes beaux-parents,

Pour m'avoir accueillie comme leur fille.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond attachement.

A Geneviève et Pierre,

A Christophe,

Pour les magnifiques années passées et à venir.

A Palamède et Hippolyte,

A Karine Lartigues, des Laboratoires Virbac,
En souvenir de ces mois passés ensemble à Virbac Bio Assistance.
Nos très sincères remerciements pour ton aide et pour ton soutien.

A Aurélie Grassy, des Laboratoires Virbac,
Pour son aide dans la finalisation de ce travail.
Nos sincères remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

9

PREMIERE PARTIE : DONNEES GENERALES SUR LA THERAPIE VACCINALE. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. 13

I- INTRODUCTION - DEFINITIONS 13

II- HISTORIQUE DE LA THERAPIE VACCINALE 15

A- AUZIAS-TURENNE ET LA SYPHILISATION (1850-1878) 15

1- NAISSANCE DU CONCEPT DE SYPHILISATION 15

2- CONTROVERSE AUTOUR DE LA SYPHILISATION 15

3- LES FAIBLESSES DE LA SYPHILISATION 16

4- LA SYPHILISATION : UNE SOURCE D'INSPIRATION POUR PASTEUR 16

B- PASTEUR ET LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE (1885-1895) 16

1- OBTENTION DU VACCIN : LA METHODE DES MOELLES 16

2- PREMIER ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (2 JOURS) 17

3- DEUXIEME ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (6 JOURS) 17

4- PREMIER ECHEC DE LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (37 JOURS) 17

5- LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE DE NOS JOURS 18

a) Les indications 18

b) Les protocoles thérapeutiques 18

** Les vaccins utilisés 18*

** Protocoles vaccinaux par voie intramusculaire 19*

** Protocoles vaccinaux par voie intradermique 19*

** La sérothérapie 19*

C- KOCH ET LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA TUBERCULOSE (1890-1911) 20

1- LA DECOUVERTE DE LA TUBERCULINE 20

2- NATURE DE LA TUBERCULINE 21

3- SUCCES ET DESILLUSIONS POUR KOCH ET LA TUBERCULINOTHERAPIE 21

4- LES APPORTS DE LA TUBERCULINOTHERAPIE 22

D- ALMROTH WRIGHT ET LA THEORIE GENERALE DE LA THERAPIE VACCINALE (1902-1947) 23

| | |
|---|----|
| <i>1- LA THEORIE GENERALE DE LA THERAPIE VACCINALE</i> | 23 |
| <i>2- LES ESSAIS AVEC STAPHYLOCCOCUS AUREUS</i> | 23 |
| <i>3- DECOUVERTE DES OPSONINES</i> | 23 |
| <i>4- L'ENGOUEMENT AUTOUR DE LA THERAPIE VACCINALE</i> | 24 |
| <i>5- DIVERSIFICATION DES APPLICATIONS DE LA THERAPIE VACCINALE</i> | 24 |
| <i>6- LA THERAPIE PAR LE CHOC PROTEIQUE</i> | 25 |
| <i>7- DEVELOPPEMENT DE LA THERAPIE VACCINALE EN MEDECINE PRATIQUE</i> | 25 |
| <i>8- APPORTS ET LIMITES DE LA THERAPIE VACCINALE</i> | 26 |
| <i>9- ALMROTH WRIGHT ET ALEXANDER FLEMING</i> | 26 |

III- LA THERAPIE VACCINALE A L'ERE DES ANTIBIOTIQUES 27

A- UTILISATION DE LA THERAPIE VACCINALE POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS FONGIQUES 27

| | |
|---|----|
| <i>1- PREPARATION DU VACCIN ET ADMINISTRATION</i> | 27 |
| <i>2- CAS D'UNE ASPERGILLOSE</i> | 27 |
| <i>3- CAS D'UNE CANDIDOSE PULMONAIRE</i> | 28 |
| <i>4- CAS D'UNE CANDIDOSE OCULAIRE</i> | 28 |
| <i>5- DISCUSSION</i> | 29 |

B- UTILISATION DE LA THERAPIE VACCINALE POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS VIRALES 29

| | |
|---|----|
| <i>1- CONDYLOMA ACUMINATUM ANAL</i> | 29 |
| <i>2- PREPARATION DU VACCIN ET ADMINISTRATION</i> | 30 |
| <i>3- RESULTATS</i> | 30 |

C- ESSAIS CLINIQUES PLUS RECENTS 30

| | |
|--|----|
| <i>1- LA LEPRE</i> | 31 |
| a) Etiologie et clinique | 31 |
| b) Première approche immunologique de la lèpre | 31 |
| c) Premiers essais d'immunothérapie en association avec le BCG | 31 |
| d) Evolution des données sur l'immunologie de la lèpre | 32 |
| e) Traitement actuel de la lèpre | 33 |
| f) Maintien de l'intérêt pour l'immunothérapie | 33 |
| <i>2- LA LEISHMANIOSE</i> | 34 |
| a) Etiologie et clinique | 34 |
| b) Essais d'immunothérapie | 34 |
| c) Perspectives d'avenir | 35 |
| <i>3- LES AFFECTIONS A HERPES SIMPLEX</i> | 35 |
| a) Etiologie et pathogénie | 35 |
| b) Essais d'immunothérapie | 36 |
| c) Perspectives d'avenir | 37 |

| | |
|--|-----------|
| IV- LA THERAPIE VACCINALE A L'ERE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE | 38 |
| A- L'HEPATITE B | 38 |
| 1- PATHOGENIE ET CLINIQUE | 38 |
| 2- ESSAIS DE THERAPIE VACCINALE | 38 |
| 3- PERSPECTIVES D'AVENIR | 39 |
| B- LE SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE (SIDA) | 40 |
| 1- ETIOLOGIE ET PATHOGENIE | 40 |
| 2- PREMIERS ESSAIS DE THERAPIE VACCINALE | 40 |
| 3- TRAITEMENTS ANTI-VIH ET MAINTIEN DE L'INTERET POUR L'IMMUNOTHERAPIE | 41 |
| 4- PERSPECTIVES D'AVENIR | 42 |
| C- LE CANCER | 43 |
| 1- SYSTEME IMMUNITAIRE ET CONTROLE DES TUMEURS | 43 |
| 2- CANCERS ET IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE | 43 |
| 3- CANCERS ET ANTIGENES TUMORAUX | 44 |
| 4- CANCERS ET LYMPHOCYTES T REGULATEURS | 44 |

DEUXIEME PARTIE : LA LEUCOSE FELINE. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. **49**

| | |
|--|-----------|
| I- ETUDE DE L'AGENT PATHOGENE | 49 |
| A- CLASSIFICATION SYSTEMATIQUE | 49 |
| B- MORPHOLOGIE ET STRUCTURE | 50 |
| 1- LA NUCLEOCAPSIDE | 50 |
| 2- L'ENVELOPPE INTERNE | 50 |
| 3- L'ENVELOPPE EXTERNE | 50 |
| C- LES PROTEINES VIRALES ET LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES | 52 |
| 1- LA GLYCOPROTEINE GP70 OU ANTIGENE MAJEUR D'ENVELOPPE | 52 |
| a) Caractéristiques et propriétés | 52 |
| b) Les sous-groupes viraux du FeLV | 52 |
| * FeLV-A | 53 |
| * FeLV-B | 54 |
| * FeLV-C | 54 |
| 2- LA PROTEINE P15E OU ANTIGENE MINEUR D'ENVELOPPE | 54 |
| 3- LA PROTEINE P27 OU ANTIGENE SPECIFIQUE DE GROUPE | 55 |
| 4- L'ANTIGENE FOCMA (FELINE ONCORNAVIRUS ASSOCIATED CELL MEMBRANE ANTIGEN) | 55 |

| | |
|--|-----------|
| D- REPLICATION [25] | 56 |
| 1- PENETRATION DANS LA CELLULE HOTE | 56 |
| 2- DECAPSIDATION | 56 |
| 3- TRANSCRIPTION INVERSE DE L'ARN VIRAL | 56 |
| 4- INTEGRATION DU PROVIRUS | 57 |
| 5- TRANSCRIPTION DU PROVIRUS ET SYNTHÈSE DE PROTÉINES | 57 |
| 6- ASSEMBLAGE DU VIRION | 57 |
| | |
| II- EPIDEMIOLOGIE | 58 |
| A- FREQUENCE DE L'INFECTION | 58 |
| B- FACTEURS DE RECEPTIVITE | 59 |
| 1- AGE | 59 |
| 2- RACE ET SEXE | 59 |
| C- MODE DE TRANSMISSION | 59 |
| 1- LA TRANSMISSION HORIZONTALE | 59 |
| 2- L'INFECTION TRANSPLACENTAIRE OU EPIGENIQUE | 60 |
| 3- LA TRANSMISSION VERTICALE | 60 |
| | |
| III- PATHOGENIE | 61 |
| A- LES DIFFERENTES ETAPES DE L'INFECTION [99] | 61 |
| 1- STADE 1 | 61 |
| 2- STADE 2 | 61 |
| 3- STADE 3 | 61 |
| 4- STADE 4 | 62 |
| 5- STADE 5 | 62 |
| 6- STADE 6 | 62 |
| B- LA REPONSE IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME INFECTE | 62 |
| 1- REPONSE IMMUNITAIRE A MEDIATION HUMORALE | 63 |
| a) Les anticorps dirigés contre l'antigène viral GS (p27) | 63 |
| b) Les anticorps dirigés contre l'antigène majeur d'enveloppe gp70 | 63 |
| c) Les anticorps dirigés contre l'antigène viro-induit FOCMA | 63 |
| d) Le complément | 64 |
| 2- REPONSE IMMUNITAIRE A MEDIATION CELLULAIRE | 64 |
| a) Les macrophages | 64 |
| b) Les lymphocytes T cytotoxiques | 65 |
| c) Les cellules « Natural Killer » et l'interféron | 65 |
| d) Les cellules « Killer » | 65 |
| C- ISSUES DE L'INFECTION | 67 |
| 1- L'ELIMINATION DU VIRUS | 67 |
| 2- LA LATENCE | 67 |
| 3- LA MALADIE | 67 |

| | |
|--|-----------|
| IV- CLINIQUE | 69 |
| A- LES AFFECTIONS NON TUMORALES PROVOQUEES PAR LE FELV | 69 |
| <i>1- LES AFFECTIONS DEGENERATIVES ET NECROTQUES DES TISSUS LYMPHOPOIETIQUES</i> | <i>69</i> |
| a) L'atrophie thymique du chaton | 69 |
| b) La dépression immunitaire chronique de l'adulte [40, 53, 118] | 69 |
| * Maladies virales | 70 |
| * Maladies bactériennes | 70 |
| * Maladies parasitaires | 70 |
| <i>2- LES AFFECTIONS DEGENERATIVES ET NECROTQUES DES TISSUS MYELOIDES</i> | <i>71</i> |
| a) Les anémies [53] | 71 |
| * Les anémies régénératives avec érythroblastose | 71 |
| * Les anémies arégénératives avec érythroblastopénie | 71 |
| * Les anémies arégénératives associées à une panleucopénie | 71 |
| b) Les troubles de la myélopoïèse : leucopénies et thrombocytopénies centrales | 72 |
| 3- DEPOT D'IMMUNS COMPLEXES : GLOMERULONEPHRITE | 72 |
| 4- TROUBLES DE LA REPRODUCTION | 72 |
| 5- MYELOSCLEROSE ET OSTEOSCLEROSE MEDULLAIRE | 72 |
| B- LES AFFECTIONS TUMORALES PROVOQUEES PAR LE FELV | 73 |
| <i>1- LES TUMEURS HEMATOPOIETIQUES LYMPHOIDES</i> | <i>73</i> |
| a) La leucémie lymphoïde | 73 |
| b) Les lymphosarcomes | 73 |
| * Le lymphosarcome médiastinal (respiratoire) | 73 |
| * Le lymphosarcome mésentérique (digestif) | 74 |
| * Le lymphosarcome rénal | 74 |
| * Les formes multicentriques | 74 |
| * Les lymphosarcomes atypiques | 75 |
| 2- LES TUMEURS HEMATOPOIETIQUES NON LYMPHOIDES | 75 |
| V- DIAGNOSTIC | 77 |
| A- DETECTION DU VIRUS OU DES ANTIGENES VIRAUX | 77 |
| 1- IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE | 77 |
| 2- TECHNIQUE ELISA | 77 |
| 3- RECHERCHE DE L'AGENT PATHOGENE (ISOLEMENT VIRAL) | 78 |
| 4- RESULTATS | 78 |
| B- DETECTION DES ANTICORPS SERIQUES | 79 |
| 1- NATURE DES ANTICORPS ET METHODES DE DETECTION | 79 |
| 2- RESULTATS | 80 |
| C- CHATS A SOUMETTRE AUX TESTS DE DETECTION | 81 |
| VI- PROPHYLAXIE | 82 |
| A- PROPHYLAXIE SANITAIRE | 82 |
| B- PROPHYLAXIE MEDICALE | 82 |

| | |
|--|-----------|
| VII- TRAITEMENT | 84 |
| A- TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES | 84 |
| 1- <i>LYMPHOSARCOMES</i> | 84 |
| 2- <i>ANEMIES</i> | 84 |
| 3- <i>IMMUNODEPRESSION ET MALADIES ASSOCIEES</i> | 85 |
| B- TRAITEMENTS SPECIFIQUES | 85 |
| 1- <i>TRAITEMENT ANTIVIRAL</i> | 85 |
| 2- <i>IMMUNOTHERAPIE</i> | 86 |
| a) Les immunostimulants | 86 |
| b) Les immunomodulateurs : les interférons | 87 |
| | |
| TROISIEME PARTIE : LE VACCIN LEUCOGEN. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. | 93 |
| | |
| I- PRESENTATION | 93 |
| II- COMPOSITION | 93 |
| III- MODE DE FABRICATION ET SPECIFICITES | 93 |
| A- <i>OBTENTION DE LA MOLECULE RECOMBINANTE PAR GENIE GENETIQUE [25, 42, 81]</i> | 93 |
| B- <i>PRODUCTION ET PURIFICATION DE L'ANTIGENE [25, 42, 81]</i> | 94 |
| C- <i>PREPARATION DE LA SUSPENSION VIRALE [25, 42, 81]</i> | 94 |
| D- <i>LES ADJUVANTS</i> | 95 |
| 1- <i>LE QUIL A</i> | 95 |
| 2- <i>L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM</i> | 95 |
| E- <i>SPECIFICITES ET EFFICACITE</i> | 96 |
| | |
| IV- RESULTATS EN PROPHYLAXIE DU FELV | 97 |
| A- <i>PREMIERE ETUDE : GARTNER K., AUBERT A., CRONIER J., (1990) [49]</i> | 97 |
| 1- <i>MATERIEL ET METHODE</i> | 97 |
| 2- <i>RESULTATS</i> | 97 |
| B- <i>DEUXIEME ETUDE : CLARCK N., (1991) [30]</i> | 98 |
| 1- <i>MATERIEL ET METHODE</i> | 98 |
| 2- <i>RESULTATS</i> | 98 |

| | |
|---|------------|
| C- TROISIEME ETUDE : MARCIANI D.-J. ET COLL., (1991) [81] | 99 |
| 1- MATERIEL ET METHODE | 99 |
| 2- RESULTATS | 99 |
| D- QUATRIEME ETUDE : JARRET O., GANIERE J.-P., (1996) [62] | 100 |
| 1- MATERIEL ET METHODE | 100 |
| 2- RESULTATS | 100 |
| E- CINQUIEME ETUDE : HOFMANN-LEHMANN R. ET COLL., (1995) [58] | 101 |
| 1- MATERIEL ET METHODE | 101 |
| 2- RESULTATS | 101 |
| | |
| V- CONCLUSION | 102 |
| | |
| QUATRIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE : ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CHEZ DES CHATS PORTEURS CHRONIQUES ASYMPTOMATIQUES DU VIRUS DE LA LEUCOSE FELINE. | 105 |
| | |
| I- BUT DE L'ESSAI | 105 |
| | |
| II- MATERIEL ET METHODE | 105 |
| | |
| A- LES SUJETS ELIGIBLES | 105 |
| 1- CRITERES D'INCLUSION | 105 |
| a) Définition des sujets FeLV positifs asymptomatiques | 105 |
| b) Les sujets | 106 |
| 2- CRITERES DE NON INCLUSION | 106 |
| a) Absence d'antigénémie p27 | 106 |
| b) Les sujets | 106 |
| | |
| B- DETECTION DE L'INFECTION PAR LE FELV : TEST ONSITE® COMBO FELV-FIV | 107 |
| 1- BILAN INITIAL | 107 |
| 2- PRINCIPE DU TEST ONSITE® COMBO FELV-FIV | 107 |
| 3- METHODOLOGIE | 108 |
| a) Utiliser du sérum ou du plasma frais | 108 |
| b) Préparation des échantillons avant le test | 108 |
| c) Réalisation du test | 108 |
| 4- INTERPRETATION DES RESULTATS | 109 |
| a) Résultat FeLV positif | 109 |
| b) Résultat FeLV négatif | 109 |
| c) Résultat FIV positif | 109 |
| d) Résultat FIV négatif | 109 |

| | |
|--|-----|
| e) Résultat FeLV/FIV positif | 109 |
| f) Résultat FeLV/FIV négatif | 109 |
| g) Résultat FeLV faux positif | 110 |
| 5- <i>CONTROLE DES RESULTATS</i> | 110 |
| C- LE TRAITEMENT : LE VACCIN LEUCOGEN | 110 |
| <i>1- DESCRIPTION</i> | 110 |
| <i>2- MODALITES D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT</i> | 110 |
| <i>3- PROTOCOLE DE THERAPIE VACCINALE</i> | 111 |
| <i>4- ATTRIBUTION DU TRAITEMENT</i> | 111 |
| <i>5- SURVEILLANCE</i> | 111 |
| III- RESULTATS | 113 |
| IV- DISCUSSION | 114 |
| CONCLUSION | 117 |
| ANNEXES | 119 |
| BIBLIOGRAPHIE | 123 |

INTRODUCTION

L'utilisation la plus fréquente des vaccins concerne la prévention ou la prophylaxie dans leur acceptation la plus étroite. Leur administration a pour but de prémunir un organisme contre les éventuels effets pathogènes d'un ou plusieurs agents infectieux. Différentes études ont exploré la possibilité de recourir aux vaccins dans un but thérapeutique afin d'améliorer ou d'interrompre l'évolution d'une pathologie. Il s'agit alors de thérapie vaccinale.

Les premiers essais de thérapie vaccinale datent du début du dix-neuvième siècle et sont l'œuvre de scientifiques de renom tels que Louis Pasteur, Robert Koch ou Almroth Wright. Plus récemment, les investigations encourageantes réalisées sur des patients atteints de leishmaniose, d'hépatite B ou d'affections à Herpès simplex nous ont amenés à envisager l'intérêt de l'utilisation d'un vaccin recombinant produit par génie génétique sur une pathologie chronique et récurrente telle que la leucose féline. Un essai clinique de thérapie vaccinale chez des chats porteurs chroniques asymptomatiques du virus de la leucose féline a ainsi été mis en place au niveau national, chez des vétérinaires praticiens.

Dans une première partie, nous nous intéresserons à l'historique de la thérapie vaccinale, de ses balbutiements dès le milieu du dix-neuvième siècle, avec la syphilisation, aux investigations plus récentes concernant le traitement de pathologies telles que l'infection à VIH ou le cancer.

Les deuxième et troisième parties de ce travail seront respectivement consacrées à l'étude bibliographique de la leucose féline et du vaccin Leucogen, vaccin recombinant utilisé dans l'étude expérimentale de thérapie vaccinale qui sera présentée dans la quatrième et dernière partie.

Première Partie :
Données Générales sur
la Thérapie Vaccinale.
Etude Bibliographique.

PREMIERE PARTIE : DONNEES GENERALES SUR LA THERAPIE VACCINALE. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.

I- INTRODUCTION - DEFINITIONS

La vaccination a pour objet de protéger un individu contre un antigène déterminé.

L'utilisation d'un vaccin est habituellement réservée à la prévention d'une maladie avant l'exposition de l'organisme à l'antigène.

Or, les vaccins peuvent parfois être injectés peu après un contact connu avec l'agent pathogène. Ceci est réalisé notamment pour la Rage et l'Hépatite B.

Il s'agit alors de thérapie vaccinale ou de prophylaxie post-exposition.

Dans le passé, le terme « thérapie vaccinale » signifiait « immunothérapie active et spécifique avec des dérivés d'antigènes ».

On peut distinguer aujourd'hui la thérapie vaccinale spécifique qui vise à stimuler les défenses de l'organisme vis-à-vis d'un agent infectieux, après exposition à cet agent, de la thérapie vaccinale non spécifique qui vise à stimuler les défenses de l'organisme vis-à-vis d'agressions étrangères, sans rapport immunologique avec l'agent vaccinant. [22]

La vaccination et la prophylaxie post-exposition ont un but essentiellement préventif alors que la thérapie vaccinale spécifique utilisée après l'apparition des symptômes cliniques (vaccinothérapie spécifique) et la vaccinothérapie non spécifique ont un objectif complémentaire de la thérapeutique lorsque celle-ci s'avère insuffisante pour éradiquer la maladie ou en empêcher la rechute, c'est-à-dire lorsque l'infection naturelle est incapable d'immuniser réellement l'individu.

La figure 1 résume les différentes utilisations des vaccins dans la lutte contre les maladies infectieuses :

- Prévention ou Prophylaxie : vaccination avant l'exposition à l'agent infectieux.
- Prophylaxie post-exposition : vaccination après l'exposition à l'agent infectieux mais avant l'apparition des symptômes cliniques.
- Vaccinothérapie : vaccination après l'apparition des symptômes cliniques.
- La vaccination utilisée en prévention des résurgences de la maladie.

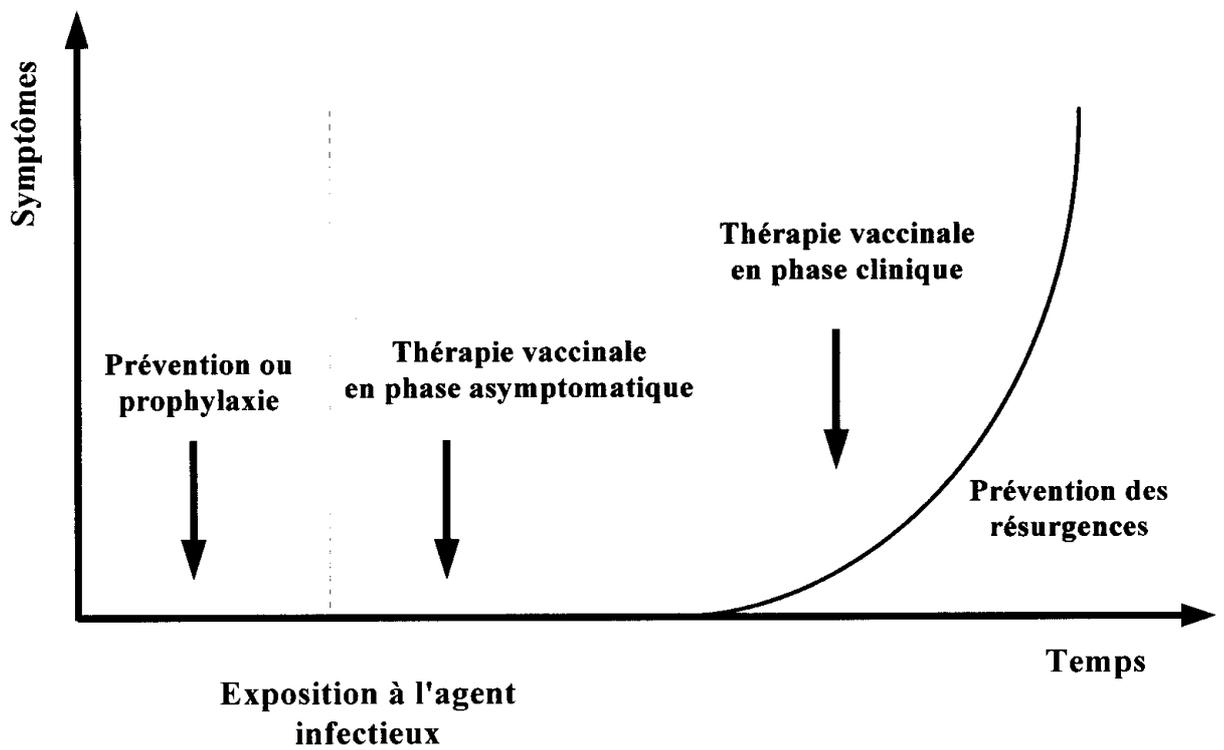


Figure 1 : Représentation schématique de l'utilisation des vaccins pour combattre les maladies infectieuses.

II- HISTORIQUE DE LA THERAPIE VACCINALE

La thérapie vaccinale ou « immunothérapie » est un élément important du traitement de certaines maladies. On en retrouve les premières applications dès le milieu du dix-neuvième siècle.

A- AUZIAS-TURENNE ET LA SYPHILISATION (1850-1878)

1- NAISSANCE DU CONCEPT DE SYPHILISATION

Le début du dix-neuvième siècle fut marqué par les succès à travers l'Europe de la vaccination contre le poxvirus (virus de la variole et de la vaccine). Celle-ci fut rapidement relayée par d'autres recherches portant sur la vaccination.

Ainsi, en 1850, le médecin français Auzias-Turenne recommanda des inoculations d'extraits de chancres mous pour combattre la syphilis. [8]

Ces chancres mous furent ensuite associés à des chancres moyens et durs de patients présentant une syphilis chronique et/ou invalidante. Auzias-Turenne émit l'hypothèse que la forme « frustre » de la maladie pouvait protéger contre sa forme « grave ».

Ce nouveau concept scientifique fut appelé **vaccination syphilitique ou syphilisation**. [11]

En l'absence de connaissances précises sur les étiologies de la syphilis due aux chancres mous (*Haemophilus ducreii*) ou aux chancres durs (*Treponema pallidum*), Auzias-Turenne préconisa la « syphilisation » en tant que mesure de santé publique pour traiter les prostituées syphilitiques. [9]

Ne doutant pas de l'efficacité de ce traitement, il expérimenta la méthode sur lui-même. [12]

2- CONTROVERSE AUTOUR DE LA SYPHILISATION

La syphilisation remporta l'enthousiasme dans de nombreux pays européens mais elle fut largement rejetée en France. En 1852, l'Académie Impériale de Médecine jugea qu'aucune expérimentation menée sur l'animal ni aucune observation sur des hommes qui auraient été « syphilisés » de façon naturelle ne prouvait l'efficacité de la syphilisation. Elle considéra alors que rien ne pouvait justifier l'utilisation d'une telle thérapeutique sur des personnes souffrant de syphilis et encore moins une application plus large chez des personnes en bonne santé.

Cette controverse se poursuivit durant de nombreuses années et domina les débats au premier Congrès Médical International à Paris en 1867. A cette occasion, Auzias-Turenne revendiqua le succès d'autres vaccinations comme celle contre la pleuropneumonie bovine. Ainsi, il affirma que l'inoculation de virus prélevés dans les poumons permettait non seulement de prévenir mais également de traiter cette pathologie. [10]

3- LES FAIBLESSES DE LA SYPHILISATION

Rétrospectivement, il apparaît que les recherches menées par Auzias-Turenne étaient vouées à l'échec. Les raisons essentielles en étaient l'impureté et le manque de « pertinence antigénique » de ces vaccins.

4- LA SYPHILISATION : UNE SOURCE D'INSPIRATION POUR PASTEUR

Ces théories eurent un impact bien plus tard. En effet, les travaux d'Auzias-Turenne furent rassemblés et publiés après sa mort en 1878 dans un ouvrage intitulé « La syphilisation ». Adrien Loir en offrit une copie à Louis Pasteur. Ce dernier fut très intéressé par ce livre et s'y référa très souvent lorsqu'il amorça ses premiers travaux sur la rage. [80]

B- PASTEUR ET LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE (1885-1895)

Pasteur bénéficia longtemps d'un très grand respect en raison de ses travaux sur la prophylaxie de la rage.

1- OBTENTION DU VACCIN : LA METHODE DES MOELLES

Les premiers travaux de Pasteur établirent que l'agent pathogène responsable de la rage (un virus) ne se développait pas sur les milieux de culture utilisés en pratique courante pour cultiver les bactéries mais se reproduisait rapidement lorsqu'on l'injectait dans la matière cérébrale ou médullaire du chien ou du lapin. [116]

Pasteur a alors l'idée d'effectuer des passages en séries et il parvient à obtenir un virus à la virulence stable. Il abandonne ensuite des moelles de lapin infectées par un virus fixe au

contact de l'oxygène de l'air, dans une atmosphère desséchée. Il remarque que, dans ces conditions, les moelles perdent peu à peu leur virulence originelle. [80, 116]

Il injecte ensuite à des chiens des extraits de moelles rendues non virulentes ou peu virulentes : ces derniers se montrent alors capables de résister ultérieurement aux attaques d'un virus virulent. [80, 116]

Le vaccin antirabique était né.

La période d'incubation de la rage étant assez longue (de 15 à 60 jours en moyenne), Pasteur émet l'hypothèse que des injections de moelles infectées et desséchées lors de cette période pourraient entraîner un état d'immunité suffisant pour s'opposer, lors de la période d'invasion, à la multiplication du virus pathogène. C'est le concept de la vaccination en post-exposition ou thérapie vaccinale.

2- PREMIER ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (2 JOURS)

Le 6 juillet 1885, Pasteur utilisa pour la première fois sur un être humain, et avec succès, la vaccination antirabique en post-exposition sur Joseph Meister, un garçon de neuf ans cruellement mordu par un chien enragé.

Dans ce cas, le laps de temps entre la morsure et la vaccination était de deux jours. [116]

3- DEUXIEME ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (6 JOURS)

Lors d'une seconde tentative, Pasteur utilisa la vaccination antirabique en post-exposition chez un jeune berger allemand qui avait été contaminé six jours auparavant. Ce traitement fut également couronné de succès. [116]

4- PREMIER ECHEC DE LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE EN POST-EXPOSITION (37 JOURS)

Lorsqu'elle fut appliquée sur une fillette de 10 ans, mordue 37 jours auparavant et présentant déjà des symptômes, la vaccination antirabique échoua et l'enfant mourut.

Par la suite, les parents de la jeune fille intentèrent un procès à Pasteur. Celui-ci ne réitéra jamais cette expérience de vaccinothérapie dans les cas de rage symptomatique, probablement en raison des risques de responsabilité encourus par l'expérimentateur. [116]

5- LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA RAGE DE NOS JOURS

A l'heure actuelle, près de 10 millions de traitements antirabiques après exposition sont pratiqués chaque année dans le monde, dont 90% en Asie. [91]

a) Les indications

Les indications du traitement après exposition sont portées en fonction de différents facteurs :

- L'épidémiologie de la rage dans la région où a eu lieu la contamination ou dans la région d'où provient l'animal.
- La nature, la localisation et la gravité de la contamination.
- La possibilité d'établir un diagnostic chez l'animal, soit en le mettant sous surveillance vétérinaire, soit en pratiquant un diagnostic de laboratoire sur le cadavre. [6, 92, 106, 118] (Annexe 1)

b) Les protocoles thérapeutiques

Le traitement après exposition commence par le traitement non spécifique : nettoyage, parage des plaies, antibiothérapie et prophylaxie antitétanique. [6, 91, 106]

Le traitement spécifique comprend la vaccination et la sérothérapie antirabiques.

* Les vaccins utilisés

Les vaccins antirabiques utilisés dans le monde sont encore en majorité des vaccins non purifiés produits sur encéphale d'animaux adultes (vaccin type Semple, 1911), toujours préparés et utilisés en Inde, ou sur encéphale de souriceaux nouveau-nés (vaccin type Fuenzalida-Palacios, 1955), vaccins encéphalitogènes, peu immunogènes, utilisés dans les pays en voie de développement, car fournis gratuitement ou à bas prix. [6, 91, 92, 106]

Les vaccins purifiés produits sur culture de cellules ou œufs embryonnés (dont le vaccin préparé sur cellules VERO, 1978) tendent à les remplacer. Ils sont à la fois plus immunogènes et mieux tolérés. En particulier, les accidents neuro-immunologiques liés à la présence de myéline, de phospholipides ou de gangliosides, ne se voient plus avec les vaccins produits sur culture de cellules. Cependant, leur coût reste prohibitif pour la plupart des pays en voie de développement. [6, 91, 92, 106]

* Protocoles vaccinaux par voie intramusculaire

Avec ces vaccins, deux protocoles de traitement par voie intramusculaire sont validés par l'OMS :

- Protocole dit d'Essen : cinq injections pratiquées à J0, J3, J7, J14 et J28.
- Protocole simplifié dit de Zagreb : quatre injections dont deux pratiquées à J0 en deux points différents, une à J7 et une à J21. [6, 91, 92, 106, 118]

Ce schéma vaccinal simplifié 2-1-1 a d'importantes répercussions économiques (vaccins, consultations, déplacements : 3 jours de traitement). [91]

Les injections doivent être faites dans le deltoïde, par voie intramusculaire profonde. [6, 91, 92, 106, 118]

* Protocoles vaccinaux par voie intradermique

La voie intradermique peut être utilisée dans le but de diminuer le coût du traitement en réduisant la dose d'antigène injecté (0,1 ml au lieu de 1ml pour la voie intramusculaire). Les injections sont alors pratiquées sur les bras. Elles ont un coût réduit mais nécessitent une formation des personnels, des centres très fréquentés et une injection à J90 [91] :

- Protocole de la Thai Red Cross : deux injections en deux points à J0, J3, et J7 puis une injection à J28 et une à J90.
- Protocole dit d'Oxford : huit injections en huit sites différents à J0 puis quatre en quatre sites à J7, puis une à J28 et une à J90. [6, 91, 92, 106, 118]

Les schémas vaccinaux par voie intradermique ont été validés par l'OMS en 1996.

D'autres protocoles multisites utilisant la voie intradermique sont étudiés dans le but de diminuer le coût du traitement et d'assurer une réponse en anticorps neutralisants plus rapide en l'absence de sérothérapie. [106]

* La sérothérapie

La sérothérapie est indiquée dans les contaminations de catégorie III de l'OMS. Les immunoglobulines disponibles sont d'origine équine ou humaine. Les immunoglobulines humaines n'ont pas les effets indésirables allergiques des immunoglobulines équines mais sont rares et coûteuses. [6, 91, 92, 106]

Les immunoglobulines doivent être infiltrées localement au niveau de la plaie de morsure pour l'essentiel de la dose, le reste étant injecté de façon controlatérale par voie intramusculaire profonde.

La posologie est de 20 UI / kg pour les immunoglobulines humaines et de 40 UI / kg pour les immunoglobulines équine. [6, 106]

Les quelques exceptionnels échecs de traitement en post-exposition ayant été décrits sont apparus lorsque les immunoglobulines n'avaient pas été associées au vaccin ou lorsque le traitement avait été commencé tardivement, ou encore chez des sujets immunodéprimés. [6, 106]

Il apparaît donc vraisemblable que le laps de temps entre l'exposition à l'agent pathogène et la vaccination joue un rôle important dans la réussite de ce traitement.

C- KOCH ET LA THERAPIE VACCINALE CONTRE LA TUBERCULOSE (1890-1911)

Tandis que Louis Pasteur triomphait grâce à ses travaux sur la vaccination antirabique, Robert Koch, à Berlin, essayait de trouver des applications pratiques à la découverte de l'agent causal de la tuberculose : *Mycobacterium sp.* (découvert en 1882).

1- LA DECOUVERTE DE LA TUBERCULINE

Au Congrès International de Médecine de Berlin en août 1890, Koch énuméra toutes les substances dont le potentiel anti-tuberculeux avait été testé sans succès, puis, juste avant de conclure, il déclara qu'il avait trouvé une substance capable de bloquer le développement du bacille tuberculeux non seulement in vitro mais également in vivo.

Il admit que l'étude de cette substance était incomplète et qu'il pouvait uniquement annoncer que, chez des cobayes atteints d'une tuberculose à un stade avancé, la maladie avait pu être complètement stoppée sans effet néfaste pour l'animal. [26]

Dans son discours, Koch ne fournit aucune information supplémentaire sur la nature de cette substance curative. Toutefois, l'impact fut important. Un journal américain rapporta la découverte de Koch et déclara qu'un raz de marée scientifique était imminent et Le Lancet titra dans son journal « *L'orée d'une révolution en thérapeutique* ». [26]

Trois mois plus tard, en novembre 1890, Koch publia son premier article sur le traitement de la tuberculose mais, une fois encore, il ne révéla pas la nature de la substance curative, se référant uniquement à un « liquide marron clair ». [71]

Il revendiqua la remarquable efficacité de cette substance mais nota que les réactions étaient souvent plus importantes chez les patients tuberculeux que chez les individus en bonne santé (l'utilisation de cette découverte pour le diagnostic apparut immédiatement évidente).

2- NATURE DE LA TUBERCULINE

Finalement, sous la pression de la communauté médicale internationale, Koch révéla que la substance était une suspension de glycérine et d'extraits de cultures de bacilles tuberculeux, à laquelle il donna le nom de **tuberculine**. [72,73]

Les traitements étaient administrés par voie sous-cutanée, dans le milieu du dos, entre les deux scapula.

Sans véritablement comprendre les mécanismes de l'immunité, Koch émit l'hypothèse que la tuberculine créait un milieu défavorable au développement du bacille. [72]

3- SUCCES ET DESILLUSIONS POUR KOCH ET LA TUBERCULINOTHERAPIE

Les patients affluèrent en masse de tous les pays pour recevoir un traitement à base de tuberculine à Berlin. Lord Lister envoya sa nièce et Paul Ehrlich, l'assistant de Koch (qui était pressenti pour le prix Nobel pour ses propres travaux sur l'immunité humorale) fut également traité. [46]

Des centaines de patients reçurent rapidement ce nouveau traitement. Cependant, des leaders d'opinion de la médecine prusse (Virchow, Hensch, Jolly, Trendelenburg et collaborateurs) soulevèrent les premiers doutes en publiant un résumé de 55 rapports d'essais cliniques : seulement 18 des 1769 patients traités étaient considérés comme guéris tandis que 55 étaient morts. Lorsque des lésions étaient visibles, le traitement provoquait des réponses inflammatoires locales. C'était particulièrement visible dans les cas de tuberculose de la peau. [53]

En raison du faible taux de guérison, des réactions systémiques et de la mortalité, l'enthousiasme pour la tuberculinothérapie se transforma rapidement en désenchantement.

Gibier, à New York, déclara :

« Nous assistons actuellement au spectacle de la plus grosse désillusion scientifique et médicale qui ait jamais existé » [53]

4- LES APPORTS DE LA TUBERCULINOTHERAPIE

A ce stade des recherches, les résultats thérapeutiques obtenus avec la tuberculine se résumaient en deux points :

- 1- La tuberculine exerce un effet spécifique sur les lésions tuberculeuses en amorçant un processus inflammatoire, dans et autour des tissus tuberculeux, qui tend à guérir la lésion.
- 2- Dans la majorité des cas, cette inflammation n'a pas conduit à la guérison des personnes traitées.

En raison du manque d'essais cliniques contrôlés (il fut reproché à Koch de n'avoir aucun résultat sur un lot témoin pour effectuer une comparaison), il ne fut jamais véritablement possible de connaître le bénéfice apporté par la tuberculinothérapie.

L'engouement pour la vaccinothérapie contre la tuberculose s'estompa significativement au cours des années 1890 mais Koch s'obstina à croire en l'effet bénéfique de la tuberculine.

Il approfondit ses recherches en essayant de mettre au point une tuberculine purifiée et dénuée de tout pouvoir pathogène résiduel.

Rétrospectivement, il apparaît que les travaux de Koch ont considérablement fait avancer les recherches dans le domaine de la vaccinothérapie.

Il a réussi à obtenir une préparation antigénique spécifique et relativement pure et a démontré de façon convaincante que l'inoculation de cet antigène dérivé du bacille tuberculeux entraînait une réponse immunitaire spécifique localisée au niveau des lésions de tuberculose.

Ainsi, ces études sont maintenant communément citées pour créditer Koch de la découverte de **l'hypersensibilité retardée**.

De plus, Koch a établi pour la première fois que la réponse immunitaire naturelle pouvait être amplifiée.

D- ALMROTH WRIGHT ET LA THEORIE GENERALE DE LA THERAPIE VACCINALE (1902-1947)

1- LA THEORIE GENERALE DE LA THERAPIE VACCINALE

Un article d'Almroth Wright, publié en 1902 et intitulé « *Généralités sur le traitement des infections bactériennes localisées par inoculation de vaccins à base de bactéries* », expliqua pour la première fois sans ambiguïté la théorie de la thérapie vaccinale. [119]

Ainsi, selon ses propres observations et celles de Koch, l'immunité naturelle contre les agents infectieux pouvait être amplifiée.

2- LES ESSAIS AVEC STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Pour appuyer ces affirmations, il avait utilisé, lors d'une expérimentation, un vaccin dérivé de cultures autologues de *Staphylococcus aureus* inactivés par la chaleur pour renforcer le pouvoir d'agglutination des Staphylocoques exercé par le sérum d'un patient présentant une furonculose récurrente. [119]

Il compara ces expérimentations cliniques à celles de Koch :

« *On peut apprendre beaucoup plus sur le sujet si on étudie avec attention les inoculations de tuberculine effectuées par Koch et si on les compare aux inoculations à base de Staphylocoques. Dans chaque cas, un vaccin à base de bactéries a été inoculé à des fins thérapeutiques chez des individus ayant déjà présenté une infection similaire. Le résultat de l'inoculation fut identique : une réaction inflammatoire s'installa au site d'infection et entraîna la destruction de la lésion dans laquelle étaient logées les bactéries.* » [119]

3- DECOUVERTE DES OPSONINES

Peu de temps après, Wright isola dans le sérum des substances capables de se fixer sur les bactéries pour favoriser leur phagocytose par les leucocytes. Il qualifia ces substances d'**opsonines**. [38]

Wright affina alors sa théorie selon laquelle les opsonines servaient de guide à la thérapie vaccinale et déclara :

« *Le temps viendra où... on fera appel aux forces de résistance latentes de l'organisme pour stopper l'invasion microbienne et prévenir la résurgence de maladies infectieuses. Aussi, je prédis que le médecin deviendra un jour un immunisateur.* » [119]

4- L'ENGOUEMENT AUTOUR DE LA THERAPIE VACCINALE

Bernard Shaw, un ami de Wright, fut convaincu par cette théorie et écrivit *The Doctor's Dilemma*, une étude sur les problèmes éthiques engendrés par les essais de vaccinothérapie. [112]

En 1910, un débat sur la vaccinothérapie se poursuivit durant six sessions au Royal Society of Medicine. Wright ouvrit les débats avec : « *La vaccinothérapie : mode d'administration, intérêt et limites* ». [120]

Les doctrines sur la thérapie vaccinale fleurissaient en Europe et aux Etats-Unis. Un contemporain de Wright publia, en 1905, une revue complète sur la question : « *Principes du traitement des maladies bactériennes par inoculation de vaccins spécifiques* »

« *Quel que soit le jugement définitif que l'on portera sur ces inoculations thérapeutiques, on ne peut pas douter que, d'un point de vue purement scientifique, le travail de A. Wright a ouvert de nouveaux horizons et a prouvé qu'il jouait un rôle important dans la recherche médicale. Lorsque, dans plusieurs années, on devra écrire l'histoire de la médecine, il est probable que les travaux de Wright se placeront directement derrière les recherches de Pasteur, Lister et Koch.* » [23]

Des médecins éminents écrivirent une série d'articles scientifiques dans des journaux reconnus sur la théorie et la pratique de la vaccinothérapie. En 1911 et dans les années qui suivirent, la vaccinothérapie fut l'objet de nombreuses publications notamment dans l'*Index Medicus*.

5- DIVERSIFICATION DES APPLICATIONS DE LA THERAPIE VACCINALE

Les vaccins thérapeutiques rentrèrent dans la pharmacopée et des ouvrages de base sur la vaccinothérapie apparurent tel que « *Méthodologie du traitement opsonique ou thérapie vaccinale en pratique courante : cours compendium pour les praticiens généraux et les étudiants.* » [3]

En 1912, un périodique sur la vaccinothérapie fut créé avec des articles titrant « *La thérapie vaccinale de la fièvre typhoïde* » ou « *La thérapie vaccinale de la septicémie* ». [111, 122]

La tuberculinothérapie connut, à cette époque, un regain d'intérêt et de nombreux ouvrages parurent sur le sujet.

La vaccinothérapie était jusqu'alors utilisée pour le traitement de maladies bactériennes chroniques ou récurrentes pour lesquelles l'agent pathogène pouvait être isolé et cultivé in vitro, telles que les infections à staphylocoques ou les maladies vénériennes. Elle était également destinée à traiter des maladies graves telles que les endocardites ou les méningites pour lesquelles les moyens thérapeutiques étaient limités. [89]

L'engouement pour la vaccinothérapie conduisit les médecins à la prescrire en traitement de maladies pour lesquelles le rôle pathogène des bactéries n'était pas prouvé : asthmes bronchiques, arthrites rhumatoïdes.

Certains médecins pensaient que des infections spécifiques identifiables pouvaient être traitées par des doses faibles de vaccins. [96]

6- LA THERAPIE PAR LE CHOC PROTEIQUE

D'autres scientifiques devinrent des disciples d'une autre forme de vaccinothérapie : « la thérapie par le choc protéique ». Selon cette théorie, il n'était pas nécessaire de trouver une relation antigénique entre le vaccin thérapeutique et l'agent pathogène puisque n'importe quelle protéine pouvait jouer un rôle immunogène.

Cette théorie, appelée également vaccinothérapie, avait été appliquée dans des situations où l'antigène utilisé n'avait aucune similitude avec l'agent pathogène. [61]

7- DEVELOPPEMENT DE LA THERAPIE VACCINALE EN MEDECINE PRATIQUE

Une enquête réalisée chez 1261 médecins durant les années 1920, à New York, en Indiana et dans le Michigan, révéla que deux tiers des praticiens avaient utilisé au moins une fois la thérapie vaccinale pour traiter des infections bactériennes et qu'un tiers utilisait activement la thérapie vaccinale dans leur cabinet, la maladie la plus communément traitée étant la furonculose. [58]

La plupart des utilisateurs étaient satisfaits des résultats obtenus mais aucun ne considérait la vaccinothérapie supérieure aux traitements thérapeutiques généraux.

11% seulement des médecins avaient observé de mauvais résultats. [58]

Une enquête similaire, réalisée chez 257 spécialistes de la tuberculose aux Etats-Unis, révéla que 30% de ces derniers utilisaient couramment ou avaient utilisé régulièrement la tuberculinothérapie. La majorité des médecins étaient satisfaits de l'issue du traitement.

Cependant, la vaccinothérapie avec la tuberculine était considérée comme potentiellement dangereuse. Les médecins rapportèrent, en effet, la mort de sept patients attribuable à la tuberculinothérapie. [58]

8- APPORTS ET LIMITES DE LA THERAPIE VACCINALE

En dépit d'une abondante littérature sur les patients traités par thérapie vaccinale, aucun essai clinique contrôlé n'avait été publié, ce qui rendait difficile l'évaluation de l'apport scientifique de cette nouvelle approche curative.

Il faut cependant reconnaître que les vaccins administrés à des patients présentant des infections chroniques étaient immunogènes. En effet, la vaccinothérapie amplifiait significativement la réponse immunitaire naturelle. L'exemple est donné par la tuberculothérapie qui intensifiait considérablement l'inflammation au niveau des tubercules, suggérant une augmentation de l'hypersensibilité retardée aux antigènes tuberculeux.

Wright montra également dans une étude un accroissement rapide de l'activité des anticorps opsonisants immédiatement après l'inoculation thérapeutique. [119]

Mais là encore, l'absence de groupe témoin faussa les conclusions de l'analyse. Les méthodes de Wright pour mesurer l'activité opsonisante furent critiquées par le biostatisticien Karl Pearson qui déplora son indifférence aux tests statistiques de signification.

9- ALMROTH WRIGHT ET ALEXANDER FLEMING

Bien qu'aucune efficacité, ni immunogénicité ne fut prouvée durant ces premières années, l'école de la thérapie vaccinale vit naître quelques scientifiques talentueux.

Le plus illustre d'entre eux fut Sir Alexander Fleming qui découvrit la pénicilline. En 1906, à l'âge de 25 ans, ce dernier rejoignit le laboratoire de Wright et travailla comme directeur assistant de l'hôpital dans le service des inoculations thérapeutiques. [49]

Wright était fier de l'œuvre de Fleming qui faisait avancer la science dans le domaine de la chimiothérapie et des antibiotiques. Cependant, il n'abandonna jamais ses recherches sur la thérapie vaccinale au profit de la chimiothérapie. [38]

Wright mourut en 1947 au moment de la découverte d'antibiotiques majeurs : le **chloramphénicol**, les **aminoglycosides** et les **pénicillines** qui devaient prendre le relais de la thérapie vaccinale.

III- LA THERAPIE VACCINALE A L'ERE DES ANTIBIOTIQUES

Après 1950, la thérapie vaccinale quitta le devant de la scène de la recherche scientifique. De manière sporadique, des publications relatant le traitement de maladies infectieuses chroniques et récurrentes, pour lesquelles il n'y avait pas d'antibiotique sûr et efficace (infections virales ou fongiques), paraissaient dans certains journaux scientifiques.

A- UTILISATION DE LA THERAPIE VACCINALE POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS FONGIQUES

En 1977, Beemer et ses collaborateurs publièrent les résultats de leurs travaux sur le traitement d'infections fongiques (cryptococcose, aspergillose, nocardiose, candidose,...) à l'aide d'inoculations de vaccins. [14]

Ce traitement a été utilisé sur des patients souffrant d'infections chroniques ne rétrocedant pas aux traitements antibiotiques.

Beemer et ses collaborateurs rapportent les différents cas cliniques auxquels ils ont été confrontés et pour lesquels l'utilisation de la vaccinothérapie s'est révélée être un succès.

1- PREPARATION DU VACCIN ET ADMINISTRATION

Le vaccin était obtenu après mise en culture de l'agent pathogène sur milieu de Sabouraud. On procédait ensuite à un lavage à l'alcool, à un séchage à 60°C puis à une dilution dans une solution de phénol à 0.5%. [14]

Le vaccin était administré par voie intradermique deux fois par semaine pendant deux semaines, puis une fois par semaine pendant un mois, puis une fois tous les quinze jours pendant deux mois. [14]

2- CAS D'UNE ASPERGILLOSE

En novembre 1959, un homme de 40 ans, ayant présenté une tuberculose pulmonaire, retombe malade après avoir subi une ablation du lobe antérieur gauche. Son état général se dégrade rapidement malgré l'administration d'un traitement antituberculeux intensif à base d'antibiotiques.

On met alors en évidence la présence d'*Aspergillus fumigatus*, sensible à la mycostatine et à la sulphadiazine. Ces dernières sont incorporées dans le traitement mais l'administration de sulphadiazine doit être rapidement stoppée du fait d'une forte intolérance.

En l'absence d'amélioration clinique, un traitement par vaccinothérapie est mis en place (autovaccin à base d'*Aspergillus fumigatus*). Quelques jours plus tard, l'état général du patient commence à s'améliorer et, à la fin du traitement, la guérison fut totale. [14]

3- CAS D'UNE CANDIDOSE PULMONAIRE

En juin 1974, Beemer et ses collaborateurs reçoivent un prélèvement bronchique provenant d'un homme de 52 ans, souffrant d'une pneumonie rebelle à tout traitement antibiotique.

L'examen cytologique permet la mise en évidence de *Candida albicans* et de *Trichophyton mentagrophytes*.

Un traitement par vaccinothérapie est alors mis en place et permet d'obtenir la guérison de ce patient. [14]

4- CAS D'UNE CANDIDOSE OCULAIRE

En décembre 1971, Beemer et ses collaborateurs examinent une laborantine de 36 ans présentant une inflammation sévère de l'œil gauche (hypopion et uvéite sévère).

Un test cutané met en évidence une réaction immédiate très importante à *Candida*. La réaction retardée se révèle également très importante avec, une semaine plus tard, apparition d'une aire nécrotique au point d'injection.

Auparavant, la patiente avait déjà présenté plusieurs fois des inflammations sévères de l'œil et avait été traitée dans différents hôpitaux. Suite à un test de Kweim positif, le diagnostic de sarcoïde avait été établi et un traitement local et systémique à base de stéroïdes et d'antibiotiques avait été entrepris, avec une rémission limitée et temporaire.

Beemer et ses collaborateurs décident donc de mettre en œuvre une vaccinothérapie en janvier 1972 après arrêt de tous les traitements en cours.

Une amélioration importante est observée dans les trois mois qui suivent. En juin, lors d'une injection vaccinale de rappel, ils observent la disparition totale des signes oculaires.

La patiente revient en septembre, se plaignant de pertes vaginales importantes. Un prélèvement révèle la présence de *Candida albicans*, également mis en évidence dans un prélèvement buccal. Les zones infectées sont traitées à l'aide de mycostatine et la guérison est rapide. Les problèmes oculaires ont, pour leur part, totalement disparu. [14]

5- DISCUSSION

Au vu de ces cas, on peut se demander pourquoi un vaccin se révèle efficace dans le traitement de telles infections alors que la stimulation immunologique est présumée déjà présente.

Il apparaît que les vaccins administrés aux patients étaient spécifiques et injectés par petites doses répétées, par voie intradermique. Or, de petites inoculations répétées seraient plus efficaces et engendreraient une meilleure réponse immunitaire qu'une seule et unique inoculation.

La taille de la dose pourrait aussi se révéler importante. Ainsi, une dose trop petite pourrait entraîner une réponse immunitaire insignifiante alors qu'une dose excessive pourrait tout simplement inhiber la production d'anticorps.

Quant à l'utilisation de la voie intradermique, elle a l'avantage de permettre un contrôle relativement simple de la dose et de la réaction. De plus, la peau est riche en éléments lymphatiques qui sont associés aux processus de l'immunité.

Ces différents points pourraient expliquer certains échecs observés lors de l'utilisation de la thérapie vaccinale au cours des décennies précédentes.

B- UTILISATION DE LA THERAPIE VACCINALE POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS VIRALES

En 1976, Abcarian et ses collaborateurs publièrent les résultats de leurs travaux sur le traitement de condylomes anaux (condyloma acuminatum) par immunothérapie. [1]

1- CONDYLOMA ACUMINATUM ANAL

Les « condyloma acuminatum » sont des lésions de type verrues ou tumeurs dites en choux-fleur des régions anorectales et urogénitales, communément admises comme étant d'origine virale et dont la transmission se ferait essentiellement par contact sexuel.

Différents traitements existent parmi lesquels l'excision chirurgicale, la cryothérapie ou l'application d'un traitement local chimique (podophylline, préparations antitumorales) mais aucun n'est véritablement efficace à long terme et le taux de récurrence est extrêmement élevé.

Parmi les trente-six patients de l'étude, quinze avaient préalablement reçu un ou plusieurs traitements qui n'avaient pas permis la disparition complète des lésions. [1]

2- PREPARATION DU VACCIN ET ADMINISTRATION

Le vaccin utilisé était obtenu à partir d'un prélèvement du condylome, lavé dans une solution saline additionnée d'antibiotiques puis découpé en petits fragments. Ces derniers étaient ensuite mis en suspension et centrifugés à différentes températures (refroidissement puis chauffage) afin de les inactiver. [1]

Le vaccin était administré par voie sous-cutanée, à une dose de 0,5 ml, une fois par semaine pendant six semaines consécutives. [1]

3- RESULTATS

Trente-trois patients (soit 91,7%) ont obtenu des résultats favorables suite à la thérapie vaccinale. Trente d'entre eux (soit 83,3%) n'ont pas observé de récurrence après la fin du traitement. Seuls trois patients (soit 8,3%) ont observé la réapparition de quelques petits condylomes après la fin du traitement mais ceux-ci ont été rapidement détruits par électrocoagulation et il n'y a pas eu de récurrence ensuite. [1]

Le mécanisme par lequel l'immunothérapie a permis la régression des condylomes est demeuré spéculatif mais il a été suggéré que le relatif isolement des antigènes potentiels (virus) dans les couches superficielles du condylome empêche son contact avec les lymphocytes circulants. L'injection d'un autovaccin par voie sous-cutanée permettrait une exposition plus directe des antigènes aux cellules formant les anticorps et de ce fait, augmenterait la réponse immunitaire de l'hôte. [1]

C- ESSAIS CLINIQUES PLUS RECENTS

Des essais cliniques plus récents se sont focalisés sur trois pathologies distinctes mais qui présentent des caractéristiques cliniques et pathogéniques communes : la lèpre, la leishmaniose cutanée et les affections à Herpès simplex.

Ce sont toutes trois des infections chroniques et récurrentes avec une prédominance des symptômes cutanés, dues à un agent pathogène intracellulaire pour lequel l'immunité à médiation cellulaire revêt un caractère important et enfin, elles peuvent présenter un éventail assez large d'expressions cliniques *in vivo* qui reflètent la variabilité de l'immunité de l'hôte.

1- LA LEPRE

a) Etiologie et clinique

La lèpre est une maladie chronique, d'évolution lente, due à un bacille, *Mycobacterium leprae*. [17, 108]

La période d'incubation, particulièrement longue, est de cinq ans en moyenne mais peut aller jusqu'à vingt ans. [108]

Les symptômes observés sont des lésions de la peau et des muqueuses et des atteintes nerveuses à l'origine de paralysies, de pertes de la sensibilité et de mutilations des extrémités. [17, 108]

b) Première approche immunologique de la lèpre

Selon les défenses que l'organisme oppose à la multiplication des bacilles, la lèpre peut prendre deux formes :

- La lèpre paucibacillaire (pauvre en bacilles) : c'est la forme la moins étendue et la moins contagieuse, aussi appelée lèpre tuberculoïde.
- La lèpre multibacillaire (riche en bacilles) : c'est la forme la plus étendue et la plus contagieuse, aussi appelée lèpre lépromateuse. [108]

c) Premiers essais d'immunothérapie en association avec le BCG

A la fin des années soixante-dix, au Venezuela, Convit et ses collaborateurs ont constaté que des patients présentant une lèpre lépromateuse (diffuse et multibacillaire) n'étaient pas capables d'éliminer des bacilles de *Mycobacterium leprae* inactivés par la chaleur et qui avaient été injectés par voie intradermique. Cependant, lorsque l'inoculum contenait un mélange de *M. leprae* et de bacille tuberculeux vivant atténué (BCG), *M. leprae* était éliminé avec succès avec l'autre mycobactérie injectée. [33]

Ce fut l'une des premières constatations que les anticorps anti-*Mycobacterium leprae*, très abondants dans la forme lépromateuse, n'ont aucune valeur protectrice dans la lèpre.

Ces observations ont conduit à des essais cliniques de thérapie vaccinale au cours desquels des mélanges de *M. leprae* et de BCG ont été administrés de manière itérative à des centaines de patients infectés. [34, 35]

Lors de ces essais, une augmentation du taux d'anticorps, une amplification de l'hypersensibilité retardée lors des tests cutanés ainsi qu'une augmentation in vitro de la prolifération des lymphocytes dirigés contre les antigènes de *M. leprae* ont été enregistrées. [34, 35, 97]

d) Evolution des données sur l'immunologie de la lèpre

Les années quatre-vingt ont permis la mise en évidence des mécanismes immunologiques complexes intervenant dans la pathogénie de la lèpre. [50]

Il a été établi que la lèpre tuberculoïde est une forme de résistance vis-à-vis de *M. leprae*. Les lésions sont localisées, cantonnées, engendrées par des granulomes circonscrits.

A l'inverse, les formes lépromateuses sont caractérisées par un déficit de l'immunité cellulaire d'où la diffusion et l'envahissement massif de l'organisme par les bacilles lépreux.

De nombreuses données, issues de techniques sophistiquées, permettent actuellement de mieux comprendre les relations entre l'hôte et le bacille de la lèpre. Elles indiquent clairement un rôle de marqueurs génétiques (marqueurs de la région 6q25, gène NRAMP1) dans la susceptibilité à l'infection et aux phénomènes immunologiques associés à l'expression variable de la lèpre. [17, 50]

L'analyse des réponses immunologiques humorales et cellulaires a montré que le spectre immunologique pouvait en première approximation correspondre aux formes cliniques avec deux pôles opposés liés entre eux par des formes instables de polarité évolutive vers l'un ou l'autre pôle.

Le pôle lépromateux associe les formes disséminées avec une grande prolifération bacillaire, une absence de réponse cellulaire T granulomateuse et une grande fréquence de production d'anticorps (IgG et IgM) spécifiques de glycolipides. A l'opposé, le pôle tuberculoïde est caractérisé par une absence de prolifération bacillaire, un granulome lymphocytaire T pathologique et une faible production d'anticorps. [76]

Ces deux pôles pourraient correspondre à une dichotomie des fonctions des lymphocytes T CD4 et CD8, classés en réponse de type 1 ou de type 2, suivant la polarité des réponses en médiateurs pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires (type 1 : Interféron g, TNF a ; type 2 : IL4, IL10). [76]

On distingue ainsi de nos jours :

- La lèpre indéterminée ou I : forme clinique transitoire, purement cutanée.
- La lèpre tuberculoïde polaire ou TT : lèpre cutanée et nerveuse, allergique, paucibacillaire, peu contagieuse.
- La lèpre lépromateuse polaire ou LL : lèpre cutanéomuqueuse, nerveuse et viscérale, anergique, multibacillaire, très contagieuse.

- Les lèpres interpolaires ou borderline : BB (forme rare, de transition), BL (Borderline Lépromateuse), BT (Borderline Tuberculoïde). [17]

Au cours de l'évolution, peuvent s'observer des réactions lépreuses ou états réactionnels :

- La réaction reverse (RR) : due à une récupération de la réponse immunitaire vis à vis du bacille lépreux. C'est un passage à un versant à forte immunité (BT ou TT) du à une modification de l'immunité cellulaire spécifique de *M. leprae* dans les lèpres borderline (BL → BB → BT)
- L'érythème noueux lépreux (ENL) : dans les lèpres LL polaires, manifestation d'hypersensibilité aux antigènes bactériens. [17]

e) Traitement actuel de la lèpre

Depuis 1981, l'OMS a validé des protocoles de traitement par polychimiothérapie (rifampicine, sulfones, clofazimine, fluoroquinolones, ...) adaptés en fonction de la forme clinique de lèpre à traiter.

Le traitement est long et donc coûteux (six à douze mois) et il n'existe à ce jour toujours pas de vaccin contre la lèpre. Seul le BCG est utilisé en prophylaxie avec un effet protecteur dans 50% des cas. [17, 108]

f) Maintien de l'intérêt pour l'immunothérapie

La lutte contre la lèpre dans le monde est une tâche rendue difficile par la durée de l'incubation, la chronicité de l'évolution de la maladie et la longueur du traitement antibiotique. C'est pourquoi les scientifiques, encouragés par les progrès réalisés en immunologie, s'intéressent toujours à l'étude immunologique de cette maladie chronique et à la complexité de sa régulation.

En 1989, Kaplan et ses collaborateurs ont envisagé l'utilisation d'interleukine-2 recombinante afin de restaurer l'immunité à médiation cellulaire au niveau des lésions cutanées de patients atteints de lèpre lépromateuse. Ils ont effectué des injections intralésionnelles d'interleukine-2 à très faibles doses et celles-ci ont permis de corriger localement le déficit sélectif de l'immunité cellulaire vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*. [66]

Plus récemment, en 1997, une équipe indienne (Chiplunkar et ses collaborateurs) a publié une étude sur la capacité des cellules tueuses LAK (Lymphokine-Activated Killer) à détruire des cellules infectées par des mycobactéries et notamment *Mycobacterium leprae*.

Des cellules tueuses LAK ont été produites en stimulant par l'interleukine-2 les lymphocytes du sang périphérique provenant de patients atteints d'une lèpre lépromateuse LL

et de sujets sains. La capacité des cellules LAK à lyser des cibles (macrophages et T-24, lignée cellulaire d'un carcinome de la vessie) infectées par des mycobactéries (dont *Mycobacterium leprae*) a été évaluée et on a observé que les cellules LAK provenant des sujets atteints d'une lèpre lépromateuse et des sujets sains lysaient les T-24 et les macrophages infectés par *M. leprae* de façon plus importante que les cibles non infectées.

La capacité des cellules LAK à tuer des mycobactéries intracellulaires a été démontrée sur des cultures formant colonie. [29]

Ces résultats laissent envisager une utilisation prometteuse des cellules LAK dans l'immunothérapie de la lèpre.

2- LA LEISHMANIOSE

a) Etiologie et clinique

La leishmaniose est une zoonose due à un protozoaire flagellé et transmise par la piqûre d'un insecte : le phlébotome. Cet agent pathogène infecte les macrophages des mammifères dont l'Homme.

Il y a trois formes de leishmaniose : cutanée, cutanéomuqueuse et viscérale.

La leishmaniose cutanée se caractérise par l'apparition d'une papule prurigineuse rouge sombre, généralement unique, siégeant au niveau de la face, qui se vésiculise, s'ulcère, s'infiltré en profondeur et se recouvre de fines squames, évoluant très lentement sous forme sèche ou sous forme humide vers la guérison au prix d'une cicatrice indélébile.

b) Essais d'immunothérapie

Convit a mis en évidence des similitudes cliniques et histopathologiques entre la leishmaniose cutanée et la lèpre et a suggéré que la pathogénie de ces deux maladies était identique. [32]

S'inspirant des études fructueuses sur la lèpre, Convit et ses collaborateurs ont lancé, à la fin des années quatre-vingt, un essai à large échelle, randomisé et contrôlé, dans lequel un vaccin constitué du BCG vivant associé à des leishmanies promastigotes tuées était comparé soit à une chimiothérapie standard, effectuée à l'aide d'injections intramusculaires d'antimonate de méglumine, soit au BCG seul. [37]

Les résultats furent excellents. L'efficacité clinique résultant de la thérapie vaccinale était supérieure à 90%. Ceci était comparable aux résultats obtenus avec la chimiothérapie et supérieur aux 42% obtenus avec le BCG seul. [36]

Cependant, les études immunologiques n'ont pas permis de détecter d'augmentation de la prolifération des lymphocytes ni de la synthèse des anticorps dirigés contre les antigènes leishmaniens chez les patients vaccinés. [27]

D'autres essais cliniques de plus faible échelle, utilisant des fractions d'antigènes solubles de leishmanies, ont également fourni des résultats favorables.

Ainsi, un essai récent (2004) mené par Bourdoiseau et ses collaborateurs sur des chiens leishmaniens et utilisant des injections intradermiques d'antigènes d'excrétion-sécrétion (Ag Es) de promastigotes de *Leishmania infantum* a permis d'obtenir une nette amélioration clinique quinze jours après la première injection ainsi qu'une forte activité leishmanicide des monocytes récoltés. [20]

c) Perspectives d'avenir

Actuellement, face à la toxicité des traitements chimiques de la leishmaniose et à l'efficacité limitée des méthodes de contrôle de la maladie (douze millions de personnes infectées dans le monde, une recrudescence de cas chez le chien et l'homme dans de nombreux pays comme la France), les scientifiques se tournent de nouveau vers l'immunothérapie curative et la recherche d'un vaccin (à base de protéines membranaires et cytoplasmiques du parasite) est plus que jamais d'actualité.

3- LES AFFECTIONS A HERPES SIMPLEX

a) Etiologie et pathogénie

Les herpès simplex virus (HSV) sont des virus à ADN appartenant à la famille des *herpesviridae*. L'espèce humaine en est le seul réservoir, la transmission est interhumaine.

Il en existe deux types : HSV-1, communément admis comme étant à l'origine de lésions de la partie supérieure du corps (région oro-faciale en particulier : lèvres, bouche, yeux) et HSV-2, le plus souvent à l'origine de lésions génitales. Cependant, cette répartition n'est pas stricte et il est maintenant reconnu que HSV-1 et HSV-2 peuvent infecter toute région cutanéomuqueuse. [54]

La primo-infection oro-faciale ou génitale débute par une infection des cellules épithéliales muqueuses ou cutanées, favorisée par des altérations du revêtement épithélial. La réplication virale entraîne une lyse des cellules épithéliales et l'infection des cellules nerveuses sensibles innervant le territoire cutané.

La présence d'une infection préalable par un des deux types d'HSV n'empêche pas une infection par l'autre type. Les symptômes cliniques sont cependant moins sévères lors d'un épisode initial non primaire que lors d'une primo-infection.

La primo-infection génère une réaction immunitaire mais le virus n'est pas éradiqué et persiste toute la vie dans l'organisme. Cette infection latente peut évoluer périodiquement vers une réactivation. Les symptômes des récurrences sont moins importants que ceux de la primo-infection. [54]

L'aptitude du HSV à provoquer une infection aiguë et à persister ensuite sous une forme latente pose des problèmes particuliers pour le développement d'un vaccin. En effet, le vaccin idéal doit offrir une protection de longue durée contre l'infection aiguë et prévenir ou traiter les récurrences. Comme dans le cas de la leishmaniose, les scientifiques travaillent donc sur une immunothérapie prophylactique et curative.

b) Essais d'immunothérapie

A partir de 1987, Stanberry et ses collaborateurs ont effectué des essais de thérapie vaccinale en utilisant comme modèle animal des cobayes atteints d'herpès génital avec une infection latente établie (après inoculation intravaginale de HSV-2). [16, 113, 114]

Ils sont partis de l'hypothèse que les récurrences pourraient être contrôlées en stimulant le système immunitaire de l'hôte avec des glycoprotéines de HSV. [16, 113, 114]

Deux types de vaccins ont été préparés : un mélange de glycoprotéines de HSV-2 et un mélange de glycoprotéines B et D de HSV-1. Dans les deux cas, l'administration du vaccin a permis de diminuer de façon significative la fréquence et la sévérité des épisodes récurrents. [113]

Ces injections de vaccins ont permis d'amplifier la réponse immunitaire de l'hôte. On a ainsi observé une augmentation de la prolifération des lymphocytes ainsi qu'une augmentation des titres en anticorps anti-HSV, les plus forts titres étant obtenus avec le vaccin à base de glycoprotéines B et D de HSV-1. [113, 114]

L'efficacité de l'immunothérapie a été influencée par différents facteurs :

- Le calendrier d'administration : l'intervalle entre l'inoculation intravaginale de HSV-2 et l'administration du vaccin. La plus forte réduction des récurrences (45%) et les meilleurs titres en anticorps ont été obtenus avec une vaccination précoce, huit jours après la primo-infection. [114]
- L'utilisation d'adjuvants et la voie d'administration : l'utilisation d'adjuvants a permis d'obtenir une réduction efficace des épisodes de récurrence (contrairement aux vaccins administrés sans adjuvant) mais l'efficacité des différents adjuvants dépend de la voie d'administration. [24, 114]

Différents travaux de recherche ont été effectués afin de mettre au point le vaccin le plus pertinent possible pour un usage prophylactique et thérapeutique : choix de l'antigène

vaccinal (glycoprotéine de HSV-1 ou 2), choix de la glycoprotéine (B ou D, recombinante ou non), choix de l'adjuvant (alun, CFA, MTP). [15, 24, 114]

L'utilisation de glycoprotéines B et D recombinantes avec du MTP (muramyl tripeptide dans une émulsion huileuse) comme adjuvant a donné d'excellents résultats chez le cobaye mais également chez la souris, le lapin, la chèvre et le singe et ce, en réduisant la fréquence et la sévérité des épisodes de récurrence mais également en conférant une excellente protection chez des individus sains et soumis à une infection virale (challenge viral). [24]

Une étude plus récente sur la vaccination contre la forme oculaire de l'Herpès simplex a montré que l'injection du vaccin réduisait de manière significative le taux d'excrétion virale chez le lapin. [87]

2801 animaux infectés depuis 28 jours par HSV-1 (lapins latents) ont reçu une vaccination périoculaire au moyen de glycoprotéines recombinantes de HSV-2 (gB2 et gD2) trois fois à trois semaines d'intervalle. Six semaines après la dernière injection, le taux d'excrétion virale était réduit de 2,5 fois, ce qui est hautement significatif ($p < 0,0004$).

De la même manière, 60% des animaux vaccinés contre 20% des animaux témoins n'excrétaient plus le virus ($p < 0,007$). [87]

c) Perspectives d'avenir

Encouragés par les succès rencontrés sur les modèles animaux, les laboratoires pharmaceutiques travaillent à la mise au point d'un vaccin contre l'Herpès Simplex humain. La vaccination prophylactique demeure cependant problématique car trop spécifique : un vaccin à base glycoprotéines D de HSV-2 en cours d'essai clinique ne se révélerait efficace que chez les femmes et uniquement sur HSV-2, chez des femmes n'ayant jamais présenté d'herpès buccal (HSV-1 séronégatives).

La thérapie vaccinale est également toujours à l'étude afin d'éviter les phénomènes de récurrence qui constituent un réel problème de santé public, particulièrement pour l'herpès génital, véritable fardeau social et psychologique et qui contribue à l'herpès néonatal, mais aucun vaccin thérapeutique n'a été homologué à ce jour.

IV- LA THERAPIE VACCINALE A L'ERE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE

L'histoire de la thérapie vaccinale a vu les scientifiques passer de l'utilisation, parfois empirique, de préparations vaccinales d'une pureté toute relative et/ou à faible pertinence antigénique à celle de vaccins produits par génie génétique et constitués d'antigènes rigoureusement sélectionnés et hautement purifiés.

Le développement des connaissances en génétique et en biologie moléculaire a, en effet, permis de mieux comprendre les mécanismes complexes contrôlant la réponse immunitaire et d'appréhender l'immunopathologie au niveau cellulaire et moléculaire (mise en évidence de marqueurs génétiques influençant les phénomènes immunologiques, sélection des antigènes stratégiques et production par génie génétique, ...)

Ces avancées scientifiques ont conduit les chercheurs à envisager de nouveau l'utilisation de la thérapie vaccinale pour traiter des pathologies telles que l'hépatite B, le SIDA ou le cancer.

A- L'HEPATITE B

1- PATHOGENIE ET CLINIQUE

Les infections par le virus de l'hépatite B conduisent à un portage chronique du virus dans 5 à 10% des cas après infection à l'âge adulte et dans plus de 90% des cas lors de l'infection périnatale. Ces infections chroniques exposent les patients à un risque d'hépatopathie chronique incluant la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

Les approches thérapeutiques actuelles (antiviraux tels que l'interféron) sont peu efficaces à long terme et le développement de traitements par immunothérapie spécifique pourrait être d'un grand intérêt chez ces patients. [95]

2- ESSAIS DE THERAPIE VACCINALE

En 1993, une étude a été menée pour tester l'efficacité d'une immunothérapie par vaccination contre le virus de l'hépatite B sur la multiplication virale B. [95]

Le but de cette étude pilote, non randomisée, était d'évaluer l'efficacité du vaccin contre le virus de l'hépatite B (HBV) sur la diminution de la multiplication virale au cours d'hépatites B chroniques.

Quatorze porteurs chroniques de l'antigène HBs ont reçu une vaccination standard, à savoir trois injections de GenHevac B® (vaccin recombinant produit par génie génétique) à un mois d'intervalle. Tous les patients présentaient une multiplication virale associée à une hépatite chronique sans cirrhose histologique. Ils ont été comparés à un groupe historique de trente-quatre patients non vaccinés ayant les mêmes critères d'inclusion. Sur une période de six mois suivant la première injection de vaccin, l'ADN du virus de l'hépatite B a disparu du sérum de trois patients (21,4%). Quatre autres patients vaccinés (28,6%) ont vu significativement diminuer leur multiplication virale. Une augmentation transitoire de la cytolyse a précédé la diminution ou la disparition de l'ADN du virus B sérique dans quatre cas et a été observée chez un patient n'ayant pas vu diminuer sa multiplication virale.

Après un suivi moyen de quarante mois, seulement trois des trente-quatre (9%) patients-témoins ont spontanément éliminé l'ADN du HBV sérique, ce qui correspond à un taux semestriel de 1%. [95]

La thérapie vaccinale contre le virus de l'hépatite B semble efficace puisqu'elle diminue ou arrête la multiplication du virus chez la moitié des porteurs chroniques de l'antigène HBs ayant une hépatite chronique.

Ces résultats sont particulièrement intéressants car l'utilisation de la thérapie vaccinale pourrait améliorer l'efficacité des traitements antiviraux qui est d'autant plus grande que la multiplication virale est faible.

En 1996, la même équipe de chercheurs a montré que la thérapie vaccinale contre l'hépatite B n'était pas associée à l'apparition de variants HBV. Ils redoutaient en effet que la vaccination ne provoque une mutation des gènes codant pour les protéines virales d'enveloppe, entraînant ainsi l'apparition de mutants d'échappement, ce qui ne fut pas le cas. [21]

3- PERSPECTIVES D'AVENIR

Actuellement, les scientifiques continuent de travailler sur la virologie moléculaire et sur le vaccin recombinant contre l'hépatite B, notamment dans le cadre de recherches sur l'oncogenèse hépatique.

Des protocoles de vaccination génétique thérapeutique des infections chroniques dues au virus de l'hépatite B et au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont également en cours d'étude. En effet, les approches basées sur ces virus pourraient avoir un intérêt général en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en immunothérapie anti-cancer.

B- LE SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE (SIDA)

1- ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fait partie de la famille des rétrovirus. Il s'attaque directement au système immunitaire de l'hôte et infecte en particulier les lymphocytes CD4. L'immunosuppression résulte notamment de la réponse immunopathogène dirigée contre les protéines virales présentes à la surface des lymphocytes CD4 (les CD4 infectés et producteurs de virus mais également des lymphocytes CD4 ayant capturé des antigènes viraux circulants à leur surface) ainsi que de l'effet cytopathogène de l'expression du virus dans ces cellules.

Lorsque le taux de destruction des CD4 est supérieur au taux de renouvellement, l'incompétence immunitaire et la maladie apparaissent. [107]

Une des questions que l'on se pose à propos de l'infection par le VIH est de savoir pourquoi, face à un stimulus adéquat (le virus lui-même) et un système immunitaire compétent (le statut de la plupart des personnes au moment de l'infection initiale), la personne infectée semble incapable d'avoir une réponse immunitaire adaptée permettant, à long terme, de contrôler efficacement la réplication virale et la progression de la maladie. Une explication potentielle évidente est l'extraordinaire capacité du VIH à muter et donc à se présenter comme une cible changeante, insaisissable par le système immunitaire. [48]

2- PREMIERS ESSAIS DE THERAPIE VACCINALE

En 1991, Redfield et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que l'infection naturelle par le VIH n'était peut-être pas le plus efficace des inducteurs de l'immunité et qu'une réponse immunitaire plus efficace pourrait être obtenue par une vaccination post-infection avec des antigènes spécifiques du VIH. [48, 100]

Ils ont réalisé, sur trente volontaires infectés par le VIH, un essai de phase I visant à évaluer l'immunogénicité d'un vaccin préparé à partir d'une glycoprotéine dérivée de l'enveloppe du VIH (gp160), produite par génie génétique.

Sur dix-neuf des trente patients, la vaccination a relancé les réponses immunitaires humorales et cellulaires dirigées contre le VIH, avec un pourcentage de réponses positives significativement plus important chez les patients dont la fonction immunitaire était la mieux conservée (> 600 CD4 /ml). De plus, on a observé une proportion plus importante de réponses positives parmi les patients ayant reçu six injections de vaccin durant une période de 180 jours que parmi ceux ayant reçu trois injections durant une période de 120 jours.

Après dix mois de suivi, il n'y a pas eu de diminution des CD4 chez les dix-neuf patients ayant présenté une réponse positive à la vaccination, contrairement aux onze autres qui ont vu leur taux de CD4 baisser de 7,3%. [100]

D'autres groupes de recherche ont envisagé la même stratégie en administrant d'autres produits dérivés du VIH.

Ainsi, Salk, en 1987, avait déjà envisagé de mettre à profit la période d'incubation particulièrement longue entre l'infection et le développement du SIDA clinique pour stimuler la réponse immunitaire du patient infecté à l'aide d'un vaccin. Il espérait ainsi réduire la charge virale, prévenir le développement de la maladie et réduire la contagiosité des individus séropositifs. [107]

En 1991, en association avec d'autres chercheurs, un essai d'immunothérapie a été mené sur des chimpanzés séropositifs, infectés quatre ans auparavant avec le VIH. [52]

Un vaccin constitué de virions entiers de VIH inactivés par la propionolactone et des radiations a été injecté par voie intramusculaire, trois fois au cours d'une année, sur deux chimpanzés séropositifs et un chimpanzé sain. Les deux animaux séropositifs ont rapidement développé une réponse immunitaire humorale secondaire après la première injection, tandis que l'animal sain a développé une réponse humorale primaire après la première injection et une réponse secondaire après la seconde injection.

Un challenge par voie intraveineuse a été réalisé quatre mois après la troisième injection. L'animal sain vacciné a été infecté par le VIH et le virus a été isolé de son sang périphérique plus de deux ans après le challenge. A l'inverse, les deux chimpanzés séropositifs vaccinés ont résisté au challenge et la culture des cellules de leur sang périphérique s'est révélée négative en virus plus de deux ans après le challenge. [52]

Cette étude a permis de montrer qu'un état d'immunité peut se développer et/ou être provoqué pour contrôler et/ou prévenir l'infection par le VIH.

De plus, l'absence ou le très faible niveau détectable d'anticorps neutralisants en réponse au challenge chez les chimpanzés séropositifs suggère que des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire ont joué un rôle important dans le contrôle de l'infection et la résistance des chimpanzés au challenge.

En 1991 toujours, Scolaro a utilisé des virus VIH prélevés sur un porteur de longue durée qui n'avait exprimé qu'une forme bénigne de la maladie pour stimuler l'immunité de patients séropositifs asymptomatiques. [109]

D'autres études de thérapie vaccinale ont été menées par l'AIDS Clinical Trials Groups sous les auspices du National Institutes of Health.

Toutes ces études tendaient vers le fait qu'il semble possible de ralentir l'évolution de la maladie en utilisant des produits thérapeutiques issus des protéines du VIH.

3- TRAITEMENTS ANTI-VIH ET MAINTIEN DE L'INTERET POUR L'IMMUNOTHERAPIE

L'introduction des multi-thérapies à base d'anti-rétroviraux a permis d'augmenter la durée et la qualité de vie des personnes infectées par le VIH.

Cependant, les combinaisons d'anti-rétroviraux ne permettent pas l'éradication de l'infection et ont des effets secondaires à long terme. Les patients se heurtent à la complexité et la difficulté d'adhésion à un traitement au long cours, avec une observance pas toujours

évidente, et à des problèmes liés aux effets indésirables avec un cortège de signes physiques et métaboliques touchant un nombre de personnes croissant avec la durée d'exposition au traitement

De plus, la restauration du système immunitaire grâce au traitement est patente à l'encontre des pathogènes de maladies opportunistes, mais elle est douteuse, voire inexistante contre le VIH. Cette carence de réponse immune anti-VIH peut non seulement participer à l'échappement thérapeutique en l'absence d'équilibre immuno-virologique vis-à-vis du VIH, mais elle expose aussi les personnes qui interrompent leur traitement à une remontée rapide de la charge virale et à une chute des CD4. Ainsi à l'heure actuelle il n'est pas possible d'interrompre ou d'alléger les traitements sans s'exposer à voir remonter la charge virale. D'où l'importance de la stimulation de l'immunité anti-VIH. [59, 78, 117]

Un certain nombre d'essais d'immunothérapie sont en cours en France et dans le monde, utilisant des protocoles et des produits extrêmement divers, et poursuivant des objectifs très variables.

Cependant, on peut dégager les grandes tendances (utilisation conjointe de l'immunothérapie spécifique et non spécifique) et regrouper les approches de thérapie génique selon deux axes distincts mais potentiellement synergiques : il s'agit soit de suppléer à une réponse immunitaire spécifique anti-VIH déclinante ou trop peu efficace, soit de conférer aux cellules cibles une résistance au VIH.

L'immunothérapie spécifique a pour but d'induire ou d'augmenter les réponses CD4 et CD8 spécifiques anti-VIH. En effet, l'institution des traitements anti-rétroviraux, en contrôlant la charge virale, a aussi pour conséquence de mettre le système immunitaire au repos, favorisant sa reconstitution. Ainsi, l'absence, ou quasi-absence, de production virale ne stimule plus l'immunité dirigée spécifiquement contre le virus. Le but de cette immunothérapie est donc la réactivation du système immunitaire anti-VIH par l'apport de vaccins imitant les capacités de stimulation du virus lui-même.

Différents candidats vaccins sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais de phase II incluant des patients dont la réplication du VIH est bien contrôlée par une trithérapie anti-rétrovirale. [78, 117]

L'immunothérapie non spécifique repose actuellement essentiellement sur l'administration sous-cutanée d'interleukine-2 qui résulte, dans la majorité des cas, en une augmentation significative du nombre de lymphocytes T CD4 circulants, fonctionnels. [59, 117]

D'autres cytokines, notamment l'interféron α sont actuellement en cours d'évaluation. [117]

4- PERSPECTIVES D'AVENIR

A l'avenir, des interruptions du traitement anti-rétroviral ou « fenêtres thérapeutiques » pourraient être envisagées comme une composante à part entière de la prise en charge de l'infection par le VIH et ce, afin de diminuer les effets secondaires liés au traitement.

Ces fenêtres thérapeutiques plus ou moins longues seraient rendues possibles grâce à une immunisation vaccinale spécifique permettant de relancer la réponse immunitaire anti-VIH afin de contrôler la charge virale, associée à une immunothérapie non spécifique à base d'interleukine-2 afin de faire remonter le taux de lymphocytes CD4.

Différents protocoles associant la vaccination à des injections d'interleukine-2 pour soutenir le taux de CD4 et permettre de reculer la reprise du traitement sont actuellement en cours d'évaluation. [117]

C- LE CANCER

1- SYSTEME IMMUNITAIRE ET CONTROLE DES TUMEURS

La recherche de vaccins contre le cancer présuppose que le système immunitaire est impliqué a priori dans la prévention et le contrôle des cancers naissants.

Ce fait n'a jamais été prouvé mais il est suggéré par des observations cliniques et expérimentales. Ainsi, on observe un nombre élevé de cancers chez des patients immunodéprimés et une incidence forte chez les sujets transplantés avec un traitement immunosuppresseur. De plus, le développement de tumeurs est facilité chez des animaux dont les défenses immunitaires ont été diminuées.

Ces observations permettent de penser qu'une cellule présentant une mutation oncogénique exprime des néo-antigènes qui sont reconnus par le système immunitaire de l'hôte qui, dans la majorité des cas, rejette la cellule variante. En cas de moins bonne réactivité du système immunitaire (âges extrêmes de la vie, immunodépression induite), la tumeur pourrait lui échapper et se développer. [90, 110]

2- CANCERS ET IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE

Plusieurs stratégies actuelles de traitements anticancéreux ont pour base une immunothérapie non spécifique.

Elles s'appuient sur divers médiateurs de l'immunité pour contrer le développement des tumeurs : l'interleukine-2, les cellules LAK (Lymphokine-Activated Killer), les lymphocytes T présentant une activité antitumorale dits TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocytes), les interférons (α , β et γ) et le facteur TNF (Tumor Necrosis Factor).

Ces médiateurs peuvent être utilisés seuls ou en associations afin de potentialiser leurs effets (interleukine-2 + cellules LAK, interleukine-2 + lymphocytes TIL,...) [99, 105]

Ainsi, Rosenberg a montré que l'administration conjointe d'interleukine-2 et de cellules LAK pouvait entraîner une régression de la maladie chez des patients atteints de cancer du rein, de mélanome, de cancer du colon ou de lymphome : régression des métastases

osseuses, pulmonaires ou hépatiques et rémission jusqu'à plus de quatre ans après le traitement. [105]

3- CANCERS ET ANTIGENES TUMORAUX

De récentes avancées théoriques et technologiques permettent d'envisager une attaque spécifique de certains cancers par l'administration de vaccins thérapeutiques au cours de l'évolution tumorale. [18, 31, 41, 94]

Pour que le système immunitaire joue son rôle, il est nécessaire qu'il reconnaisse des structures antigéniques à la surface des cellules tumorales. Pendant de nombreuses années, les immunologistes ont recherché des structures susceptibles d'être les supports de réactions immunitaires efficaces. Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt-dix que de tels antigènes, cibles de lymphocytes T cytotoxiques potentiellement responsables du rejet des tumeurs, ont été identifiés chez l'homme.

On a ainsi mis en évidence des antigènes codés par le génome viral lorsque des virus sont associés à des tumeurs. C'est le cas, par exemple, des virus de l'hépatite B et C dans le cancer primitif du foie ou du papillomavirus dans les cancers du col de l'utérus. [19, 47, 115]

Les chercheurs ont également identifié des molécules codées par des gènes normaux habituellement non exprimés sur la contrepartie des cellules normales mais que l'on trouve sur les cellules tumorales, comme les antigènes Mage dans le mélanome. [18]

L'existence d'antigènes spécifiques de tumeur, cibles potentielles des lymphocytes T cytotoxiques, permet d'envisager leur utilisation dans des approches vaccinales. De nombreux essais thérapeutiques, visant à prouver que l'induction d'une réaction immunitaire forte vis-à-vis de l'un de ces antigènes pourrait entraîner un rejet de la tumeur, ont été réalisés et sont encore actuellement en cours dans le monde.

Certains résultats encourageants ont été publiés mais globalement cette approche reste encore assez décevante.

4- CANCERS ET LYMPHOCYTES T REGULATEURS

Une des explications aux nombreux échecs observés avec l'immunothérapie spécifique anti-cancer est le blocage de la réaction immunitaire par des cellules suppressives, parmi lesquelles les lymphocytes T régulateurs (Treg).

La fonction immunorégulatrice des Treg a été identifiée récemment chez l'homme, permettant alors de mieux comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans le cancer. Les cellules tumorales comme celles des tissus sains expriment des antigènes du soi. De ce fait, la tumeur semble capable de déclencher des mécanismes immunologiques permettant l'intervention des Treg qui vont supprimer les réponses effectrices anti-tumorales.

Ainsi, plusieurs groupes ont montré que l'élimination des Treg permet de restaurer une immunité cellulaire spécifique efficace aboutissant à l'élimination de la tumeur.

La découverte des Treg a révolutionné les concepts en immunologie et en immunothérapie du cancer et il apparaît aujourd'hui que la modulation des Treg devra être une composante indispensable de toutes les immunothérapies du cancer. [70]

Deuxième Partie :
La Leucose Féline.
Etude Bibliographique.

DEUXIEME PARTIE : LA LEUCOSE FELINE. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.

En 1964, Jarrett, professeur à l'université de Glasgow, isolait et identifiait l'agent viral responsable du lymphosarcome félin et le nommait Feline Leukemia Virus (FeLV). Il fut démontré par la suite que ce virus pouvait entraîner des leucémies, des anémies et favoriser le développement de maladies infectieuses par immunodépression.

I- ETUDE DE L'AGENT PATHOGENE

A- CLASSIFICATION SYSTEMATIQUE

Le virus leucémogène félin ou FeLV appartient à la famille des rétroviridae qui comprend, entre autres, les virus responsables de la leucose bovine et aviaire, de l'anémie infectieuse équine et du syndrome d'immunodéficience acquise chez l'homme. [85, 86]

C'est un virus à ARN qui possède une enzyme particulière : la reverse transcriptase ou transcriptase inverse. Cette dernière est capable de transformer le brin d'ARN constitutif du génome viral en un brin complémentaire d'ADN. [4, 7, 69, 86, 123]

C'est cette synthèse « rétrograde » d'ADN qui est la caractéristique commune à tous les rétrovirus et qui leur donne leur nom. [86, 123]

La copie sous forme d'ADN de l'ARN viral représente le provirus capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule infectée et de se comporter alors comme un gène ordinaire de l'hôte. [69, 86, 123]

Le FeLV appartient à la sous-famille des oncovirinae. [86, 123]

Les oncovirus sont des rétrovirus capables de présenter une activité oncogène c'est-à-dire d'entraîner la transformation maligne (cancérisation) des cellules qu'ils infectent. [4, 25, 86]

Le FeLV appartient au sous-groupe des oncovirus de type C des mammifères, qui se forment par bourgeonnement de la surface de la cellule infectée et dont le noyau est icosaédrique. [25, 86]

B- MORPHOLOGIE ET STRUCTURE

Le FeLV mesure 100 à 110 nanomètres de diamètre. [4, 40, 104]

De forme arrondie, il est constitué de trois parties : la nucléocapside, l'enveloppe interne et l'enveloppe externe. [4, 86, 104]

1- LA NUCLEOCAPSIDE

Située au centre de la particule virale, la nucléocapside protège le matériel génétique viral, formé d'un simple brin d'ARN, et l'enzyme qui permet sa réplication, la reverse transcriptase. L'ensemble forme le core. [4, 86, 104]

La nucléocapside, de forme hexagonale, est formée de l'assemblage de protéines dénommées p10, p15C et p27. Les chiffres 10, 15 et 27 correspondent aux poids moléculaires de ces protéines exprimés en milliers de daltons. La mention C qui signifie « protéine du core » distingue la p15 interne d'une autre protéine de même poids moléculaire mais située sur l'enveloppe, la p15E. [86, 104]

2- L'ENVELOPPE INTERNE

L'enveloppe interne qui recouvre la nucléocapside est constituée d'une protéine acide de douze kilodaltons, la p12. [4, 86, 104]

3- L'ENVELOPPE EXTERNE

L'enveloppe externe est issue du bourgeonnement de la membrane plasmique de la cellule hôte. Elle est constituée de lipides et de glycoprotéines. Ces dernières se présentent sous forme de petites sphères correspondant à l'antigène majeur d'enveloppe ou gp70.

Ces sphères sont disposées de façon radiale sur des spicules dérivés de la protéine mineure d'enveloppe ou p15E. L'insertion des spicules au sein de l'enveloppe externe est réalisée par des ponts disulfures. [86, 104]

La structure du FeLV est représentée sur la figure 2.

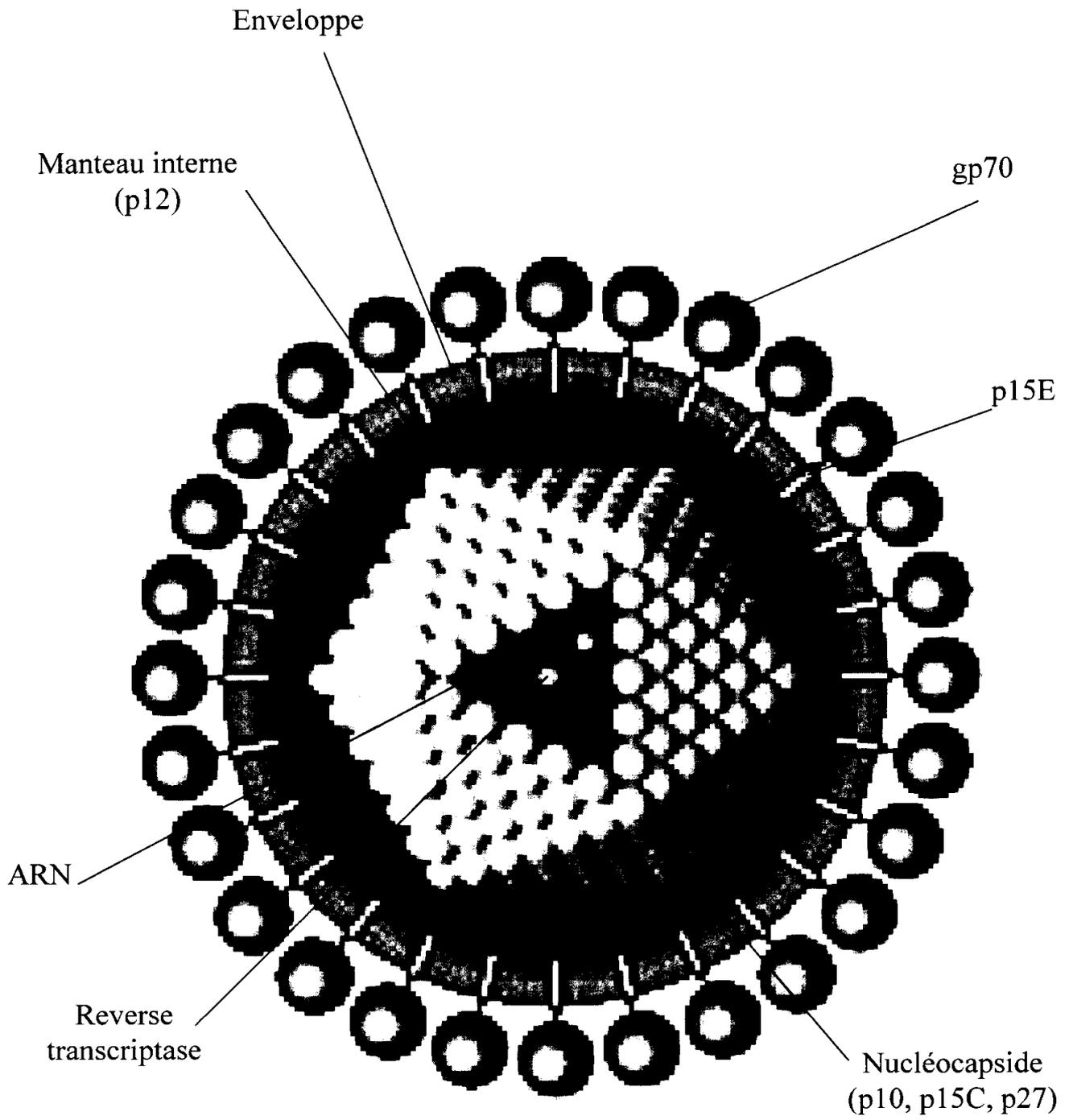


Figure 2 : Structure du FeLV.

C- LES PROTEINES VIRALES ET LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES

1- LA GLYCOPROTEINE GP70 OU ANTIGENE MAJEUR D'ENVELOPPE

a) Caractéristiques et propriétés

La première condition nécessaire au développement de l'infection virale est la présence des récepteurs spécifiques de l'enveloppe virale sur les cellules hôtes alors dites sensibles : ceci permet l'adsorption de la particule virale et la libération de l'acide nucléique dans le cytoplasme. Pour le FeLV, cette union se réalise par l'intermédiaire des antigènes viraux les plus externes, localisés sur la gp70. [4, 25]

La dessiccation, la chaleur (trois minutes à 56°C), les rayons ultraviolets, qui détachent la gp70, détruisent l'infectivité du virus et constituent ainsi des agents inactivants. [86]

La gp70 est immunogène : des épitopes complexes de cet antigène majeur d'enveloppe sont capables d'induire une réponse immunitaire spécifique. Elle se traduit par la production d'anticorps qui, en réagissant avec le site de fixation de la gp70, empêchent la fixation du virus sur la cellule. Il y a alors perte du pouvoir infectieux. Ces anticorps sont qualifiés d'anticorps neutralisants ou séroneutralisants et sont protecteurs contre l'infection. [25, 40, 69, 84, 104]

La gp70 est appelée antigène majeur d'enveloppe ou encore antigène de type. En effet, des variations fines de sa structure (séquence d'acides aminés), d'une souche de FeLV à l'autre, permettent de distinguer trois types de virus FeLV : A, B et C. [4, 86]

Le type A est le seul infectieux. Il est rencontré chez 100% des chats infectés naturellement par le FeLV et il est considéré comme le précurseur des types B et C : ceux-ci sont isolés respectivement dans 50% et 1% des cas, et toujours en association avec le type A. [4]

C'est pourquoi seule la gp70 de type A est capable de provoquer la formation d'anticorps protecteurs. Les gp70 B et C peuvent stimuler la production d'anticorps qui leur sont spécifiques, mais ceux-ci ne peuvent neutraliser le virus A qui est à l'origine de tout le processus infectieux.

b) Les sous-groupes viraux du FeLV

Les trois sous-groupes viraux du FeLV déterminent la contagiosité, le pouvoir pathogène, la réceptivité de l'hôte et la stimulation de la réponse immunitaire de neutralisation

virale. Ils peuvent également influencer la nature et la gravité d'une éventuelle maladie due au FeLV. Le seul moyen de les différencier est de faire un test d'interférence virale in vitro. [25]

* FeLV-A

Le FeLV de type A est remarquablement stable sur le plan antigénique. En particulier, la séquence gp70 est toujours la même d'un isolat à l'autre. [25]

Le FeLV de type A apparaît comme le précurseur des types B et C.

L'hypothèse la plus communément admise est que les types B et C proviennent de la recombinaison génétique, au sein du chromosome de la cellule infectée, entre les séquences exogènes du FeLV-A et des séquences endogènes déjà présentes dans la cellule. Les séquences cellulaires qui sont vraisemblablement concernées par cette recombinaison sont les séquences oncogènes cellulaires qui ne sont normalement pas exprimées mais qui codent potentiellement pour l'apparition de tumeurs, les séquences de rétrovirus endogènes, RD 114 en particulier (virus endogène présent chez tous les chats) ou FeSV (Feline Sarcoma Virus), ou encore des séquences endogènes de FeLV. Ces séquences endogènes sont normalement présentes dans le génome de tous les chats et correspondent à des virus apparentés au FeLV qui sont devenus défectifs, c'est-à-dire incapable de se multiplier, au cours de l'évolution.

Il y a de très nombreuses possibilités de recombinaison entre le provirus de type A et les séquences endogènes de FeLV, donnant pratiquement un sous-groupe B différent par chat infecté.

La recombinaison du génome viral A avec des séquences oncogènes aboutirait, en permettant à ces séquences de s'exprimer, à l'apparition du type B et à la transformation cancéreuse de la cellule.

La recombinaison du même génome A avec d'autres séquences cellulaires particulières, comme les séquences endogènes de rétrovirus, provoquent l'apparition du sous-type C. [84, 85, 86]

La contamination d'un chat est forcément le fait du virus FeLV-A, seul infectieux dans les excréments (salive, urine,...) et seul support de la contagion. [4, 86]

L'infection d'une première génération de lymphocytes par le virus A se traduit par la synthèse de son provirus. Le provirus est ensuite intégré au génome du lymphocyte, à l'occasion d'une division cellulaire. Dans la majorité des cas, il ne se produit pas de recombinaison génétique entre le génome viral et les séquences endogènes du génome cellulaire, et les lymphocytes infectés permettent la multiplication d'autres virus A, très largement majoritaires.

Le type A est ainsi directement responsable des formes immunodépressives de la maladie et donc de 80% des décès.

Le FeLV-A est considéré comme très immunodépresseur mais il est peu oncogène.

Chez le chaton, il provoque une anémie transitoire, des leucémies et des lymphomes. Chez l'adulte, l'infection se traduit généralement par une virémie transitoire. Pour que les maladies surviennent, il faut que le FeLV-A se recombine avec des séquences endogènes de FeLV ou bien qu'il active des gènes cellulaires tels que les proto-oncogènes. [25, 86]

* FeLV-B

Le FeLV-B est isolé chez 50% des chats leucosiques et toujours en association avec le FeLV-A.

Il semble préférentiellement associé aux formes tumorales responsables de 20% des décès. Il peut également provoquer une immunodépression, soit par transformation directe d'une lignée lymphocytaire, soit par « étouffement » de ces lignées par la prolifération anarchique d'autres cellules transformées. [86, 104]

* FeLV-C

Le FeLV-C est toujours associé aux sous-groupes A et B. Ceci correspond à 1% des cas d'infections naturelles.

Le FeLV-C induit de manière régulière une aplasie érythrocytaire et une anémie non régénérative fatale. Ces troubles apparaissent après une longue période de latence chez les nouveau-nés et les chats préalablement infectés par le FeLV-A. [25, 86]

2- LA PROTEINE P15E OU ANTIGENE MINEUR D'ENVELOPPE

Par opposition à la gp70, la protéine p15E est appelée antigène mineur d'enveloppe. Elle se présente sous la forme de spicules rayonnants portant les gp70. L'imbrication des p15E et des gp70 est très intime au point qu'il est très difficile de les séparer par fractionnement. [104]

La protéine p15E est une protéine thermostable responsable de l'immunodépression qui accompagne la virémie d'origine médullaire.

Les propriétés immunosuppressives de la p15E sont semblables à celles du virion tué : elle augmente la croissance des tumeurs et diminue la réponse immunitaire contre le FOCMA (Feline Oncornavirus Associated Membrane Antigen).

Son action semble se diriger contre les lymphocytes T helper dont elle déprime l'activité. De plus, en s'unissant au premier composant du complément, la p15E est capable d'activer la voie classique du complément entraînant ainsi une hypocomplémentémie rendant les processus de virolyse inefficaces. [25, 86]

La p15E entraîne également une diminution de l'excrétion de l'interleukine-2 par les lymphocytes ainsi qu'une diminution de la réceptivité des cellules compétentes à cette interleukine. [25, 86]

3- LA PROTEINE P27 OU ANTIGENE SPECIFIQUE DE GROUPE

La protéine p27 représente la protéine majeure de la nucléocapside. Elle est aussi dénommée antigène spécifique de groupe (GSA pour Group Specific Antigen) car elle est le support d'une activité antigénique croisée entre tous les sous-groupes de FeLV. [86, 104]

La protéine p27 n'engendre pas d'anticorps, elle n'est donc pas immunogène.

Produite en excès lors de la réplication virale, il est possible de la retrouver dans les éléments figurés du sang (plaquettes et leucocytes) mais aussi dans le plasma, le sérum, les larmes et la salive. Cet antigène p27 sert ainsi de base au diagnostic sanguin (ELISA, immunodiffusion, immunofluorescence). [4, 69, 104]

Un résultat positif en immunofluorescence indirecte définit l'état virémique : il est corrélé à 98% avec l'isolement du virus infectieux dans le sérum des chats infectés. [86]

Un résultat positif en ELISA définit l'état antigénémique : il y a présence de la p27 dans le sang. La mise en évidence de la protéine p27 par la méthode ELISA est également indicatrice de virémie (68% des chats virémiques sont ELISA+) et d'infection occulte (82% de ces chats sont ELISA+). La virémie n'accompagne pas toujours l'antigénémie. [25, 86]

Les autres protéines du core ne jouent pas un rôle important. Cependant, elles sont impliquées dans l'apparition de glomérulonéphrites par dépôt d'immuns complexes dans les glomérules rénaux. [104]

4- L'ANTIGENE FOCMA (FELINE ONCORNAVIRUS ASSOCIATED CELL MEMBRANE ANTIGEN)

Ce néoantigène de membrane s'exprime à la surface des cellules hématopoïétiques et lymphoïdes qui ont subi une transformation maligne sous l'effet de l'infection virale. [25, 40]

Ce n'est donc pas un composant du virus mais plutôt un composant cellulaire induit par le virus.

L'antigène FOCMA est une protéine de 70 kilodaltons différente de la gp70.

L'expression de ces deux antigènes est indépendante : les cellules infectées mais non transformées expriment la gp70 alors que les cellules transformées non productives expriment seulement le FOCMA. [25]

Le FOCMA peut donc être considéré comme un véritable marqueur de la transformation cancéreuse.

Les animaux régresseurs (ayant rejeté leur tumeur) sont porteurs de forts titres en anticorps dirigés contre cet antigène de surface cellulaire. Ces anticorps ne sont pas dirigés spécifiquement contre le virion puisque l'adjonction de virus ne permet pas de modifier le titre des sérums. [86]

La signification réelle du FOCMA n'a toujours pas été précisée à ce jour. Il semblerait qu'un constituant important de la spécificité du FOCMA soit codé par des séquences endogènes existant chez tous les chats, analogues du FeLV de type C.

Si ce débat n'est pas tranché, il importe de retenir le rôle important joué par les anticorps anti-FOCMA dans l'immunosurveillance anti-tumeur. [86]

D- REPLICATION [25]

Le FeLV est un virus compétent. Il possède l'ensemble des gènes nécessaires à sa réplication et peut, ainsi, boucler un cycle complet de réplication.

1- PENETRATION DANS LA CELLULE HOTE

Elle nécessite l'interaction de la glycoprotéine d'enveloppe, la gp70, avec les récepteurs spécifiques de la surface de la cellule. Les cellules qui possèdent ce type de récepteurs sont dites sensibles.

Cette liaison glycoprotéine-récepteur assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Le FeLV pénètre dans le cytoplasme et il est alors débarrassé de son enveloppe interne ce qui permet la libération de l'ARN viral.

2- DECAPSIDATION

Si la cellule ne fournit pas les enzymes nécessaires à la décapsidation, il y a blocage du cycle ce qui correspond à une protection antivirale absolue et définit la permissivité de la cellule hôte.

3- TRANSCRIPTION INVERSE DE L'ARN VIRAL

L'ARN viral libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte est copié en un brin d'ADN complémentaire grâce à la transcriptase inverse. Cette synthèse est initiée par un ARN de transfert de la cellule hôte. Cet ADN synthétisé sert de modèle pour la formation d'un ADN bicaténaire grâce à l'ADN polymérase ADN dépendante.

4- INTEGRATION DU PROVIRUS

Cette copie d'ADN bicaténaire néoformé ou provirus s'intègre au génome cellulaire grâce aux endonucléases et aux ligases virales. La synthèse et l'intégration du provirus se produisent seulement dans les cellules qui synthétisent de l'ADN. La réplication virale est maximale dans les cellules indifférenciées à multiplication rapide. Quarante à cinquante provirus peuvent ainsi s'intégrer au génome cellulaire.

L'intégration de provirus à des sites variés peut provoquer l'inactivation ou l'activation de certains gènes cellulaires. Ces phénomènes pourraient expliquer les mécanismes d'oncogenèse.

Le provirus peut produire, en se recombinant au gène cellulaire nommé sarc, présent dans toutes les cellules de chat, un virus défectif, incapable de réplication, à haut pouvoir transformant, le Feline Sarcoma Virus (FeSV), qui induit la transformation des fibroblastes à l'origine de l'apparition de fibrosarcomes.

La réplication du FeSV nécessite le FeLV comme virus auxiliaire : les lacunes du FeSV sont suppléées par le génome du FeLV.

Le provirus peut déclencher l'infection productive de la cellule c'est-à-dire la synthèse des protéines virales puis l'assemblage et la maturation des virions.

Enfin, le provirus peut rester quiescent au sein du génome cellulaire (phase de latence) mais il peut être réactivé à tout moment.

En l'absence d'expression du virus, il y a absence de réaction immunitaire.

5- TRANSCRIPTION DU PROVIRUS ET SYNTHÈSE DE PROTÉINES

A partir du provirus intégré, l'ARN viral est transcrit par l'enzyme ARN polymérase ADN dépendante en ARN messager afin de produire les précurseurs des protéines virales.

6- ASSEMBLAGE DU VIRION

Les protéines migrent vers la membrane plasmique de la cellule hôte où elles initient l'évagination du bourgeon viral. En périphérie, les précurseurs de l'enveloppe sont clivés : la protéine mineure d'enveloppe, la p15E, franchit la membrane plasmique et forme des spicules. Les sphères protubérantes représentant la protéine majeure d'enveloppe sont glycosylées pour former la gp70. Ces glycoprotéines s'unissent aux spicules par des ponts disulfures. Au centre, les précurseurs structuraux sont transformés en protéines qui s'associent pour former avec l'ARN viral la capsidie ribonucléoprotéique.

II- EPIDEMIOLOGIE

A- FREQUENCE DE L'INFECTION

Dans les années 80, l'infection par le FeLV a été mise en évidence dans tous les pays où elle a été recherchée. En Europe, le pourcentage moyen d'infection variait entre 8 et 12% (détection de l'infection par la méthode ELISA). En France, on estimait à 10% le taux de chats porteurs du virus dans la population générale, ces chats ayant en général l'apparence de la bonne santé. [13, 86]

Grâce à la mise en place de la vaccination systématique, la prévalence de la leucose féline en France serait maintenant estimée à 1,5 % des chats en bonne santé. [4, 63]

Les études qui ont été effectuées sur la base des anticorps, conséquences d'une infection virale évolutive ou ancienne, démontrent que plus de deux chats sur trois subissent un ou plusieurs contacts infectieux au cours de leur vie. Ces taux énormes sont presque identiques selon qu'il s'agit de chats vivant en collectivité (78%) ou de chats de particuliers (62%). [5]

La fréquence plus importante des chats vivant en collectivité chez lesquels le virus se multiplie activement (p27 positifs) pourrait s'expliquer par un nombre de contacts plus nombreux et un environnement plus pollué.

Parmi les chats présentant des symptômes évocateurs de l'infection par le FeLV, en moyenne 40% sont retrouvés positifs au test ELISA. Ce taux varie toutefois avec les symptômes observés :

Tableau 1 : Taux d'atteinte des chats par le FeLV en fonction des symptômes observés

| | | | |
|-------------|--|--|---|
| Avortements | Stomatite chronique Coryza chronique Anémie Polyadénite | Anorexie Hyperthermie Uvéite Abattement | Diarrhée chronique Epanchements thoraciques ou abdominaux |
| 75% | 50% | 35% | 25% |

B- FACTEURS DE RECEPTIVITE

1- AGE

L'âge représente le facteur de résistance autogène essentiel et les chatons sont beaucoup plus réceptifs que les adultes.

Les chatons de moins de huit semaines, à l'exception de ceux nés de mères immunisées, sont les plus sensibles à l'infection. En effet, les chatons infectés de façon très précoce pendant la vie intra-utérine ou en période néonatale deviennent toujours virémiques persistants et subissent une évolution rapidement mortelle.

A partir de deux mois, le chaton acquiert sa compétence immunitaire et le nombre de sujets virémiques diminue. [4, 7, 86]

Le taux d'infection diminue chez le jeune adulte pour remonter après l'âge de quatre ans. Les adultes de plus de sept ans sont plus réceptifs et présenteront, en cas de contamination, une virémie persistante. [86]

2- RACE ET SEXE

Les observations selon lesquelles les chats mâles seraient plus infectés que les femelles et les chats de race pure davantage que les chats de race commune s'expliquent plus par des différences de comportement (les mâles ont une vie moins sédentaire que les femelles) ou de type d'hébergement (les chats de race sont le plus souvent élevés en collectivité) que par des différences réelles de sensibilité [86, 98]

C- MODE DE TRANSMISSION

La transmission de l'infection peut se réaliser selon trois modes différents :

1- LA TRANSMISSION HORIZONTALE

L'enveloppe du virus est sensible à la chaleur, à la dessiccation, aux détergents et aux désinfectants usuels. Le virus peut survivre 24 à 48 heures dans un milieu humide à température ambiante et 3 à 4 heures dans les émissions salivaires. [4, 86]

En raison de la fragilité du virus dans le milieu extérieur, un contact direct et prolongé entre chats semble nécessaire pour qu'il y ait infection naturelle. [4]

Le virus est présent dans les glandes salivaires et la salive, les larmes et les sécrétions nasales, les sécrétions trachéales, le lait, le sang, l'urine, et les fèces des animaux virémiques qu'ils soient malades, en incubation ou porteurs en bonne santé. [86]

Un millilitre de salive de chat virémique peut contenir jusqu'à un million de particules virales, permettant ainsi une dissémination efficace du virus avec le léchage, les morsures et même les récipients alimentaires. [7]

La contamination horizontale se fait essentiellement par voie bucco-pharyngée à l'occasion de contacts directs entre chats (léchage, morsures) ou par contact avec des objets souillés par la salive ou l'urine des chats infectés. [57, 86, 98]

La pénétration sanguine par morsure, griffure ou transfusion est également un mode de contamination horizontale, de même que l'allaitement qui permet la transmission de l'infection à de jeunes chatons par l'intermédiaire du lait d'une mère virémique. [7, 86]

La transmission sexuelle n'a jamais été prouvée.

2- L'INFECTION TRANSPLENTAIRE OU EPIGENIQUE

La femelle infectée et en état de virémie contamine toujours sa portée in utero, par la voie placentaire.

Une telle infection aboutit soit à la mort prématurée des fœtus avec avortement ou résorption fœtale, soit à la naissance de chatons congénitalement infectés et qui risquent de développer précocement une maladie, tumorale ou non. [40, 86]

3- LA TRANSMISSION VERTICALE

Le génome viral se transmet au cours de la gamétogenèse, en dehors de tout phénomène d'expression et de production virales. Cependant, l'importance réelle de cette modalité de transmission du virus du parent infecté au descendant est encore actuellement inconnue. [40]

III- PATHOGENIE

A- LES DIFFERENTES ETAPES DE L'INFECTION [102]

La séquence des différents événements qui surviennent après la contamination d'un chat par le FeLV a été étudiée par Rojko grâce à l'emploi du test d'immunofluorescence, appliqué à des coupes d'organes réalisées à des délais variables après la contamination. [102]

1- STADE 1

L'infection primaire débute le plus souvent par contact direct oral ou nasal.

Il y a réplication virale primaire dans les formations lymphoïdes de l'oropharynx (amygdales, tissu lymphoïde local) puis drainage lymphatique dans les ganglions régionaux de la tête et du cou où la réplication virale est amplifiée.

Ce premier stade a lieu dans les deux jours suivant l'exposition au virus.

2- STADE 2

C'est un stade de virémie limitée aux leucocytes mononucléés. On parle de virémie mononucléaire.

Les lymphocytes et les macrophages infectés sont libérés dans la circulation sanguine et atteignent d'autres sites de multiplication que sont la rate et le système lymphatique.

3- STADE 3

Il correspond à la réplication virale secondaire massive dans le tissu lymphoïde systémique (rate, nœuds lymphatiques mésentériques, GALT : Gut Associated Lymphoïd Tissue). A l'occasion de cette multiplication intense, la moelle osseuse peut être atteinte à son tour.

A ce stade, certains chats sont capables de synthétiser des anticorps afin d'éliminer le virus avant qu'il n'atteigne la moelle osseuse et les épithélia. [69, 75, 86]

4- STADE 4

Il y a atteinte élective de deux organes :

- **la moelle osseuse** : les cellules hématopoïétiques non lymphoïdes sont infectées. On observe une contamination des plaquettes par l'atteinte des mégacaryocytes. Les précurseurs des lignées myéloïdes monocytaires sont également touchés, de même que ceux de la lignée érythroïde.

- **les intestins** : on a production de foyers d'infections localisés par atteinte des cellules en mitose se trouvant au fond des cryptes intestinales.

5- STADE 5

Il y a libération de virus à partir de la moelle osseuse : on observe ainsi une virémie d'origine médullaire avec apparition de l'antigène viral p27 dans les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles et le sérum.

La virémie médullaire évolue dans la plupart des cas vers une virémie permanente. Elle survient au plus tôt 21 jours après la contamination.

6- STADE 6

Lorsque la réponse immunitaire de l'hôte n'est pas suffisante, l'infection s'étend aux épithélia glandulaires et muqueux (glandes salivaires et lacrymales, pancréas, appareil respiratoire, vessie, reins).

Les sécrétions épithéliales et les émonctoires (lait, larmes, salive, fèces, urine) sont contaminés et l'animal devient excréteur et donc contagieux.

83% des chats atteignant les stades 5 ou 6 meurent dans les trois années qui suivent l'inoculation virale.

B- LA REPOSE IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME INFECTE

Le chat infecté doit lutter contre deux aspects de la maladie : la virémie et les maladies associées, et la néoplasie induite par le virus.

L'immunité antivirale réunit l'ensemble des moyens de défense tissulaires, cellulaires et moléculaires, spécifiques et non spécifiques, mis en oeuvre par le chat pour se défendre contre l'infection par le FeLV.

Cette défense antivirale intervient à deux échelons : au sein de la cellule cible et contre les virions libérés.

1- REPOSE IMMUNITAIRE A MEDIATION HUMORALE

a) Les anticorps dirigés contre l'antigène viral GS (p27)

L'antigène viral GS (Group Specific : p27) est commun à toutes les souches de FeLV. Les anticorps dirigés contre lui ne jouent aucun rôle protecteur vis-à-vis du virus ou de l'éventuelle prolifération tumorale qu'il détermine.

Ils présentent même l'inconvénient d'induire la formation d'immuns complexes provoquant des glomérulonéphrites chez les virémiques chroniques. [56, 83, 86]

b) Les anticorps dirigés contre l'antigène majeur d'enveloppe gp70

La gp70 est impliquée dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire entre le virus et la cellule cible. Les anticorps dirigés contre cet antigène majeur protègent les cellules de l'infection virale en bloquant l'adsorption du FeLV sur les récepteurs membranaires. Ce sont des anticorps séroneutralisants. [104]

Ils sont protecteurs chez le chat lorsqu'ils sont transférés naturellement par le colostrum issu de chattes infectées par le FeLV ou de chattes expérimentalement infectées par voie parentérale. [25]

Les anticorps séroneutralisants dirigés contre le FeLV-A doivent théoriquement protéger contre le développement de la virémie et la réactivation de l'infection latente, le FeLV-A étant le sous-groupe responsable de la virémie et de l'infection latente. [25]

Le chat développe également des anticorps séroneutralisants contre le FeLV-B et le FeLV-C, ceux dirigés contre le FeLV-B apparaissant habituellement tardivement après l'infection par le FeLV. [25]

c) Les anticorps dirigés contre l'antigène viro-induit FOCMA

Ce sont des anticorps cytotoxiques complément dépendants dirigés contre l'antigène néoformé qu'est le FOCMA.

Il est classiquement reconnu que les chats résistent à la croissance des lymphosarcomes induits par le FeLV, aux leucémies et aux maladies myéloprolifératives grâce au développement des anticorps anti-FOCMA. [56]

La plupart des anticorps anti-FOCMA peuvent se lier au complément et lyser les cellules cibles tumorales lymphoïdes. [25]

Les chats qui développent un titre en anticorps anti-FOCMA élevé sont protégés contre le développement des tumeurs mais pas contre les autres pathologies induites par le FeLV. [7, 85, 123]

d) Le complément

Hardy a observé la régression de lymphosarcomes chez des chats perfusés avec de grandes quantités de sérum félin non immun. Ce facteur antinéoplasique serait le complément. [25]

Les anticorps anti-FOCMA lysent les cellules néoplasiques grâce à la présence du complément. L'activation de la voie classique du complément par le virus entraîne une hypocomplémentémie chez des chats FeLV positifs atteints de lymphosarcome. [25, 83]

Le complément est donc un autre facteur déterminant de l'évolution de l'infection par le FeLV.

2- REPONSE IMMUNITAIRE A MEDIATION CELLULAIRE

a) Les macrophages

Les macrophages représentent le type cellulaire non lymphoïde le plus capable de cytotoxicité envers les cellules cancéreuses.

Les chats virémiques présentent des macrophages infectés. L'infection des macrophages peut se réaliser lors de la phagocytose des immuns complexes virus-anticorps séroneutralisants.

La résistance des macrophages à l'infection par le FeLV dépend de la maturation du système immunitaire : les macrophages des chatons sont cinq fois plus sensibles à l'infection que ceux des chats adultes.

Ceci explique la sensibilité particulière des chatons d'âge différent à l'infection persistante par le FeLV. Le taux d'infection persistante après inoculation de FeLV-A ou de FeLV-ABC est de 100% chez les chatons nouveaux-nés, de 85% chez les chats de deux semaines à deux mois et de 15% chez les chats âgés de quatre mois à un an. [25]

b) Les lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T cytotoxiques apparaissent chez l'individu sensibilisé à un antigène et conduisent à la destruction des cellules cibles exprimant à leur surface l'antigène sensibilisant. Le mécanisme de cette cytotoxicité ne fait intervenir ni les anticorps, ni le complément. Le contact de la cellule tueuse avec la cellule cible provoque une lésion irréversible de cette cellule.

Rojko a montré que les lymphocytes T des chats guéris d'une infection par le FeLV tuaient les cellules précurseurs myélomonocytaires infectées. [103]

De plus, des infections avérées par le FeLV chez des chats virémiques ont été guéries par l'inoculation de lymphocytes T provenant de chats immunisés : cela confirme le rôle important des lymphocytes T cytotoxiques dans la réponse immunitaire. [63]

c) Les cellules « Natural Killer » et l'interféron

Les cellules « Natural Killer » sont activées par l'interféron et lysent de manière non spécifique les cellules portant des antigènes étrangers.

La réponse en interféron contre la virémie reste mal connue mais elle aurait une action antivirale directe. In vitro, l'interféron active la lyse par les cellules NK des cellules infectées par le FeLV. Des études indiquent que l'interféron inhiberait le bourgeonnement du FeLV à partir des cellules infectées par le virus. [62]

d) Les cellules « Killer »

Morphologiquement semblables aux petits lymphocytes, les cellules « killer » ne possèdent pas les antigènes de surface caractéristiques des lymphocytes B, ni ceux des lymphocytes T. Elles détruisent des cibles recouvertes de faible quantité d'immunoglobuline G.

D'après Rojko, les cellules « killer » interviennent dans la lyse des cellules de la moelle osseuse où l'infection latente a été réactivée. [103]

Tableau 2 : Nature et rôle des principaux anticorps produits contre les antigènes du FeLV et contre le F.O.C.M.A. [40]

| ANTIGENES VIRAUX | ANTICORPS CORRESPONDANTS |
|-----------------------|---|
| GS (p27) | Ne jouent aucun rôle protecteur efficace vis-à-vis du virus ou de l'éventuelle prolifération tumorale qu'il détermine. Chez les chats infectés virémiques chroniques, ils peuvent constituer, avec l'antigène GS libéré des cellules infectées productrices, des immuns complexes et engendrer des glomérulonéphrites par dépôt de ces immuns complexes sur la basale glomérulaire. |
| gp70 | Anticorps neutralisants qui, produits à titre suffisant, protègent l'animal vis-à-vis de l'infection virale. Ils ne sont trouvés que chez les chats ayant été en contact avec le virus et qui l'ont éliminé après avoir été infectés. Porteurs de ces anticorps, les chats sont alors résistants à l'infection par le FeLV pour la ou les souches considérées. |
| REVERSE TRANSCRIPTASE | Trouvés chez des chats qui ont été infectés par le virus et qui l'ont éliminé. Leur rôle protecteur ou autre est très mal connu. |
| ANTIGENE VIRO-INDUIT | ANTICORPS CORRESPONDANTS |
| F.O.C.M.A. | N'ont aucune action vis-à-vis du virus mais, produits à taux suffisant, ils protègent l'animal contre le développement des cellules transformées, tumorales, tout en le laissant exposé aux affections non tumorales dont le FeLV peut être responsable. |

C- ISSUES DE L'INFECTION

L'infection par le virus leucémogène félin peut conduire à trois situations différentes [55, 65, 69, 81, 83, 86] :

1- L'ELIMINATION DU VIRUS

Elle se produit dans 40% des cas. La réponse immunitaire est rapide, massive et neutralisante. Elle permet d'empêcher la virémie et les animaux sont résistants à une infection ultérieure. On parle d'animaux d'emblée immuns.

C'est ce qui se passe également chez les animaux vaccinés, qui présentent des anticorps protecteurs et bloquent la réplication virale.

2- LA LATENCE

Dans 30% des cas, la virémie est transitoire mais le virus persiste à l'état quiescent dans les cellules de la moelle osseuse.

A partir de cet état de porteur latent, il y a trois évolutions possibles :

☛ 40% des porteurs latents éliminent progressivement le virus s'ils conservent ou acquièrent une réponse immunitaire satisfaisante.

☛ 50% des porteurs latents le restent.

Mais tout chaton né d'une mère porteuse latente devient virémique persistant en raison du passage du virus à travers le placenta et dans le lait. Ceci peut se produire sans que la présence du virus ne soit forcément décelée dans la salive ou dans le sang de la mère.

☛ 10% des porteurs latents deviennent virémiques à la suite d'un stress, d'un traitement à base de corticoïdes ou de toute diminution des défenses immunitaires. Ainsi, les situations affectant le système immunitaire comme les conflits, la gestation ou la lactation, le changement d'habitat, peuvent expliquer une virémie alors que l'animal possède un long historique de séronégativité et d'absence de contact avec d'autres chats infectés. [69, 79, 93, 103]

3- LA MALADIE

Dans 30% des cas, le virus continue à se multiplier activement.

Une virémie persistante conduit à l'apparition de symptômes dans un délai de trois mois à trois ans. Ces animaux sont contagieux pour leurs congénères et leur survie est limitée : 80% meurent dans les trois ans. [86, 93]

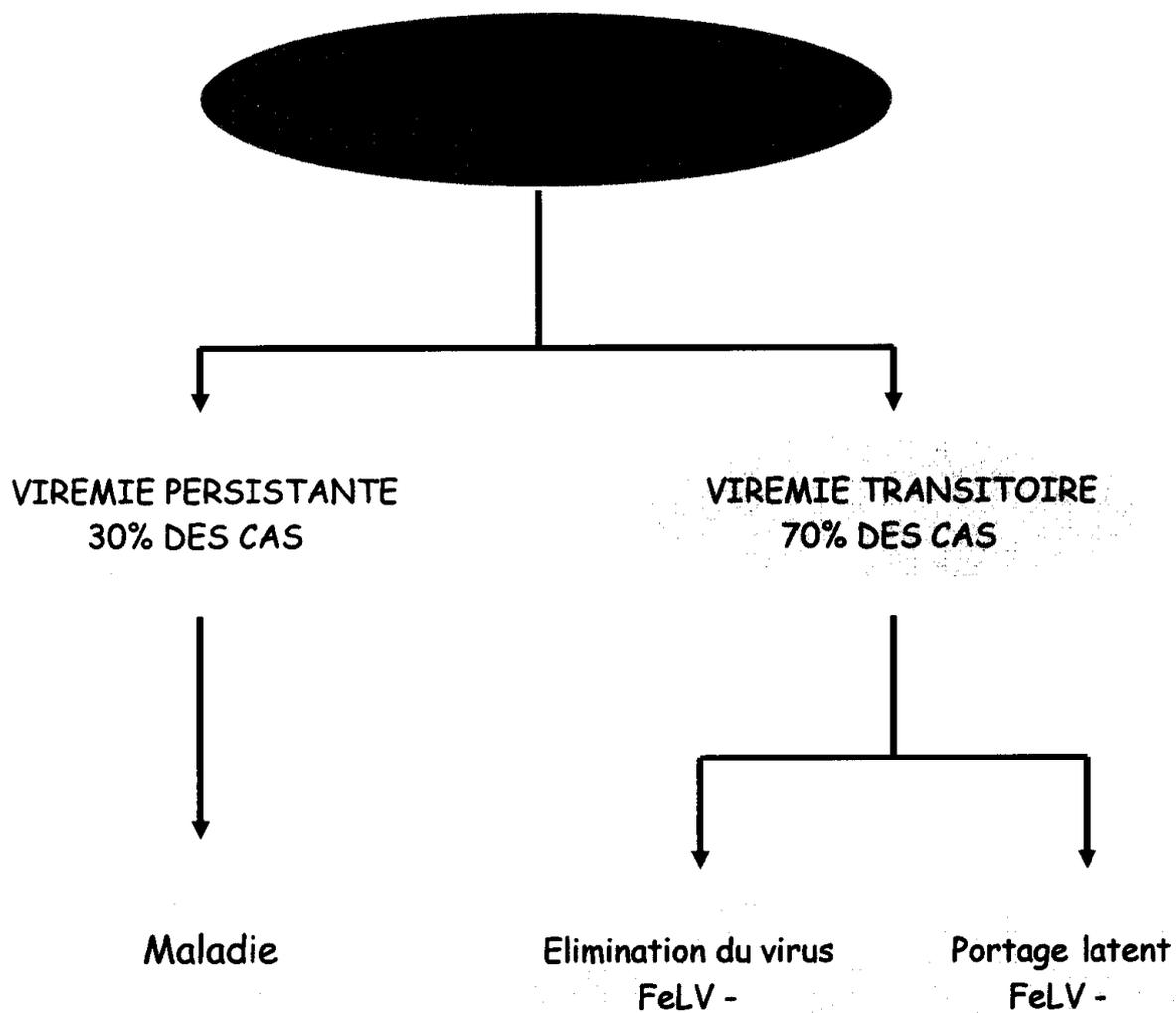


Figure 3 : Conséquences de la contamination par le FeLV.

IV- CLINIQUE

La persistance de la virémie est à l'origine du développement de maladies, tumorales ou non. Environ 80% des décès sont dus aux conséquences de l'immunodépression, 20% sont dus aux tumeurs.

A- LES AFFECTIONS NON TUMORALES PROVOQUEES PAR LE FELV

Ces affections peuvent atteindre les tissus myéloïdes, les tissus lymphopoïétiques, les reins et d'autres organes.

1- LES AFFECTIONS DEGENERATIVES ET NECROTiques DES TISSUS LYMPHOPOIETIQUES

a) L'atrophie thymique du chaton

Elle est observée chez des chatons nés de mères infectées ou chez des chatons infectés très tôt après la naissance par contact avec des animaux porteurs du virus. Les sujets développent un syndrome se traduisant par de la léthargie, de l'anorexie, une atrophie du thymus et des autres structures lymphoïdes, et de la lymphopénie.

L'atrophie du thymus peut aller jusqu'à la disparition virtuelle de l'organe dans certains cas.

Ces lésions sont à l'origine d'une incompetence immunitaire et les animaux succombent en général à une infection virale, bactérienne ou mycosique surajoutée. [40, 121]

b) La dépression immunitaire chronique de l'adulte [40, 55, 121]

Elle est observée chez des adultes infectés chroniques. Elle semble consécutive à des lésions dégénératives et nécrotiques des tissus et organes lymphoïdes, et surtout au dysfonctionnement des cellules immunocompétentes infectées.

Cette immunodéficience permet alors l'éclosion de maladies diverses, récidivantes ou incurables :

* Maladies virales

- ☛ PIF : 50% des cas de péritonite infectieuse féline seraient corrélés à l'infection par le FeLV. [40]
- ☛ Syndrome coryza : calicivirose, herpès-virose.
- ☛ Panleucopénie infectieuse.

* Maladies bactériennes

- ☛ Stomatite ulcéreuse chronique, gingivite chronique, ulcères buccaux : 50% des chats atteints par ces maladies seraient infectés par le FeLV.
- ☛ Pyodermite
- ☛ Pneumonie
- ☛ Abscesses, phlegmons
- ☛ Septicémie
- ☛ Hémobartonellose : 40% des chats présentant une hémobartonellose seraient infectés par le FeLV. Celle-ci entraîne une anémie hémolytique d'évolution subaiguë ou chronique.

* Maladies parasitaires

- ☛ Toxoplasmose

La dépression immunitaire est responsable de 80% des mortalités dues au FeLV. La fréquence et la gravité des infections secondaires, qui conditionnent le pronostic, sont fonction de l'environnement du chat.

A ce titre, la pression infectieuse supérieure des collectivités expliquerait les évolutions plus fréquemment et plus rapidement fatales des chats atteints qui y vivent. Mais les chats de particuliers sont potentiellement soumis aux mêmes menaces infectieuses et représentent le même risque de contagion pour leurs congénères.

En dehors des infections secondaires, responsables de maladies diverses, les chats virémiques chroniques présentent le plus souvent l'apparence de la bonne santé. C'est ce qui les rend particulièrement dangereux pour les autres chats car, en dehors du diagnostic de laboratoire, rien ne permet de suspecter leur état de porteurs et d'excréteurs.

2- LES AFFECTIONS DEGENERATIVES ET NECROTIQUES DES TISSUS MYELOIDES

a) Les anémies [55]

* Les anémies régénératives avec érythroblastose

Elles se manifestent par une dysérythropoïèse. L'érythropoïèse n'est pas supprimée mais altérée. Elle s'accompagne du passage dans le sang d'érythroblastes anormaux et en petit nombre qui sont le plus souvent polychromatophiles. Le taux de réticulocytes est également élevé, de l'ordre de 5 à 10%. Le myélogramme est riche et dénonce l'excès de l'érythropoïèse par une diminution du rapport des cellules myéloblastiques (M) sur les cellules érythroblastiques (E). Le rapport M/E est ainsi inférieur à 1. On observe également une érythropoïèse extramédullaire, splénique et hépatique. [40, 123]

Ces anémies sont le plus souvent transitoires et peuvent évoluer en anémies arégénératives ou vers une forme tumorale (érythroleucémie, lymphosarcome). [40]

* Les anémies arégénératives avec érythroblastopénie

Ce sont des anémies profondes (hématocrite toujours inférieur à 20%), normocytaires et normochromes (la taille et la teneur en hémoglobine des globules rouges sont normales) et non régénératives puisque les cellules souches sont touchées (le taux de réticulocytes est à peu près nul).

Elles se traduisent par une aplasie de la lignée rouge. La présence de quelques érythroblastes circulants peut être observée. Sur un myélogramme, la moelle osseuse est désertique, très pauvre en cellules. Le rapport M/E est supérieur à 3. [39, 40]

Les symptômes observés sont une asthénie, une anorexie et une pâleur des muqueuses. [98]

L'évolution est assez rapidement fatale dans la très grande majorité des cas car ces anémies répondent mal au traitement symptomatique. [40]

* Les anémies arégénératives associées à une panleucopénie

Le myélogramme révèle une insuffisance médullaire globale.

Aux lésions hématologiques précédentes s'associent une leucopénie et une thrombocytopénie. Aux conséquences d'une anémie profonde et arégénérative s'ajoutent celles de la leucopénie (risques infectieux majeurs) et de la thrombocytopénie (purpura hémorragique). [40]

L'évolution est rapidement fatale. La survie des chats atteints va de 1 à 4 mois. [40]

b) Les troubles de la myélopoïèse : leucopénies et thrombocytopénies centrales

Ils apparaissent essentiellement sous forme d'une panleucopénie.

Il y a une forte diminution du nombre des leucocytes circulants (nombre le plus souvent inférieur à 2500/mm³), avec atteinte essentielle de la lignée granulocytaire. Le myélogramme révèle un rapport M/E très inférieur à 1. Le plus souvent, le nombre des lymphocytes circulants est également diminué. [40]

Les symptômes diffèrent peu de ceux de la panleucopénie infectieuse due au parvovirus félin : anorexie, amaigrissement, déshydratation, hyperthermie persistante, polyadénopathie, vomissements, diarrhée sanguinolente. [40, 98, 101]

Les chats peuvent répondre transitoirement au traitement symptomatique mais l'évolution demeure fatale en deux à trois mois. [40]

3- DEPOT D'IMMUNS COMPLEXES : GLOMERULONEPHRITE

Les lésions de glomérulonéphrite sont dues au dépôt d'immuns complexes au contact de la basale des capillaires glomérulaires : ces immuns complexes seraient essentiellement ceux constitués par les anticorps anti-GS et par l'antigène GS libéré par les cellules infectées productrices. [40, 86, 121]

Les symptômes sont ceux de l'insuffisance rénale, évoluant en quelques semaines, le plus souvent chez un chat jeune et parfois compliquée d'un syndrome néphrotique. [40, 98]

4- TROUBLES DE LA REPRODUCTION

Les mères infectées par le FeLV présentent des avortements tardifs. 75% des avortements chez la chatte seraient liés à l'infection par le FeLV. [121]

Certaines résorptions fœtales, endométrites et infertilités seraient également corrélées à l'infection par le FeLV. [98]

5- MYELOSCLEROSE ET OSTEOSCLEROSE MEDULLAIRE

Ces lésions de la trame conjonctive médullaire et de l'os peuvent accompagner l'évolution d'une atrophie médullaire avec panleucopénie. [40]

B- LES AFFECTIONS TUMORALES PROVOQUEES PAR LE FELV

1- LES TUMEURS HEMATOPOIETIQUES LYMPHOIDES

Elles comprennent les leucémies lymphoïdes et les lymphosarcomes.

Une leucémie est une tumeur lymphoïde à point de départ central donc médullaire avec dissémination multicentrique donc généralisation rapide.

Un lymphosarcome ou lymphome est une tumeur lymphoïde à point de départ périphérique et localisé (nœuds lymphatiques, rate) avec éventuellement dissémination ultérieure aux autres structures lymphoïdes.

a) La leucémie lymphoïde

La forme d'emblée leucémique correspond à la présence de leucocytes anormaux. Elle est cependant extrêmement rare, la majorité des tumeurs lymphoïdes apparaissant dans les organes. [86]

b) Les lymphosarcomes

Le lymphosarcome est l'affection néoplasique la plus rencontrée chez le chat et représente 20 à 30% des tumeurs dans cette espèce. [86, 121]

Les symptômes généraux toujours présents en cas de lymphosarcome sont un mauvais état général associé à des poussées thermiques irrégulières, une anémie inconstante, le plus souvent normochrome et normocytaire, et enfin une leucocytose provoquée le plus souvent par une neutrophilie banale plutôt que par une réelle leucémie lymphoïde. [40]

Plusieurs formes de lymphosarcomes ont été identifiées en relation avec l'infection par le FeLV. La classification est fondée sur leur distribution anatomique [40, 55, 86, 98] :

* Le lymphosarcome médiastinal (respiratoire)

Les nœuds lymphatiques touchés sont ceux de la cage thoracique (médiastinaux, trachéobronchiques, entrée de la poitrine,...). Cette pathologie touche généralement les jeunes chats âgés de six mois à un ou deux ans.

Des troubles respiratoires apparaissent brusquement chez un chat en bonne santé jusqu'alors. On observe une adénomégalie qui entraîne une compression et un épanchement thoracique mais également une gêne respiratoire associée parfois à une discordance, de la toux et une déglutition difficile. La température est normale. La percussion du thorax permet de percevoir, en haut, un son clair, normal ou plus clair que la normale et une matité déclive bilatérale, ce qui évoque la présence d'une masse solide et/ou liquide.

La radiographie est caractéristique avec un collapsus des poumons qui sont repoussés. La trachée est également repoussée vers le haut, tandis qu'une masse gris clair homogène est perceptible dans le médiastin cranial et moyen.

* Le lymphosarcome mésentérique (digestif)

Les nœuds lymphatiques touchés sont ceux de la sphère digestive : nœuds lymphatiques mésentériques mais également les structures lymphoïdes pariétales du tube digestif (plaques de Peyer). Les animaux concernés sont âgés en général de six à sept ans (supérieur à quatre ans le plus souvent).

Les symptômes observés sont une asthénie, un abattement, une anorexie. Les signes digestifs sont peu spécifiques et inconstants : vomissements, diarrhée, constipation. La consultation est souvent tardive par rapport à l'apparition des symptômes. A la palpation, les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés et le tube digestif boudiné. La radiographie met souvent en évidence un épanchement.

Environ 20% des lymphosarcomes abdominaux sont leucémiques dès la première consultation, c'est-à-dire à un stade déjà avancé de généralisation avec présence de cellules lymphoïdes anormales dans le sang, puis dans la moelle osseuse. Il est donc possible de mettre en évidence les cellules pathognomoniques sur un étalement sanguin.

* Le lymphosarcome rénal

Les reins sont infiltrés de cellules cancéreuses. L'animal présente un abattement marqué, une anorexie complète et une insuffisance rénale.

A la palpation, les deux reins sont hypertrophiés et bosselés. Ces signes généraux sont associés à une insuffisance rénale chronique provoquée par la destruction progressive du parenchyme rénal.

* Les formes multicentriques

Elles se caractérisent par une apparition assez brutale de symptômes correspondant à l'atteinte des nœuds lymphatiques respiratoires et abdominaux. Ces lymphomes sont souvent leucémiques.

* Les lymphosarcomes atypiques

Plus rarement, on observe des infiltrations du système nerveux, de la peau, des ovaires ou des yeux qui se traduisent par des troubles nerveux par compression médullaire ou cérébrale due à une masse lymphosarcomateuse, des troubles cutanés ou une uvéite.

2- LES TUMEURS HEMATOPOIETIQUES NON LYMPHOIDES

Elles sont beaucoup plus rares. Ce sont des tumeurs myéloprolifératives qui concernent une ou plusieurs lignées cellulaires. Chez le chat, les trois lignées peuvent être touchées, ensemble ou séparément.

Le type de cellules affectées détermine cinq classes différentes [40] :

- La réticulo-endothéliose : prolifération tumorale de cellules hématopoïétiques médullaires indifférenciées (correspond à une leucémie à cellules souches).
- La myélose érythémique : prolifération tumorale des érythroblastes.
- L'érythroleucémie : prolifération tumorale mixte des cellules érythroblastiques et myéloblastiques.
- La leucémie myéloïde : prolifération tumorale des granulocytes et de leurs précurseurs immédiats.
- La leucémie mégacaryocytaire : prolifération tumorale des mégacaryocytes, éléments médullaires précurseurs des thrombocytes.

Ces tumeurs se traduisent souvent par une anémie, une anorexie et un amaigrissement rapide. Le chat est souvent pâle ou ictérique. Une hépato ou une splénomégalie sont également observées.

L'hémogramme révèle une anémie marquée, le plus souvent non régénérative, une leucocytose (90%) avec une augmentation du nombre de globules blancs et des cellules sanguines anormales pathognomoniques. Il est parfois dénombré jusqu'à 150 000 cellules/mm³ de sang (la norme est de 12 500). [39]

Tableau 3 : Différents types de lymphosarcomes provoqués par le FeLV

| FORMES | PRINCIPALES LESIONS | SYMPTOMATOLOGIE (souvent tardive) | DIAGNOSTIC |
|---|--|--|---|
| LYMPHOSARCOME MESENTERIQUE (environ 30%) | Infiltration tumorale du tractus gastro-intestinal à point de départ ganglionnaire (ganglions mésentériques) ou jéjuno-iléal (plaques de Peyer). | Chats adultes ou âgés présentant des symptômes généraux divers auxquels s'ajoutent des troubles digestifs : vomissements, diarrhée sanguinolente, syndrome sub-occlusif ou occlusif. | PALPATION de l'abdomen. RADIOGRAPHIE sans et avec préparation. |
| LYMPHOSARCOME MEDIASTINAL (environ 30%) | Infiltration tumorale des ganglions médiastinaux antérieurs, du thymus et parfois du cœur (signes de constriction cardiaque). | Chats de moins de quatre ans présentant de la dyspnée, associée parfois à une discordance, de la toux et une déglutition difficile. Collapsus pulmonaire souvent majoré d'un épanchement pleural passif. | RADIOGRAPHIE EXAMEN CYTOLOGIQUE d'épanchement thoracique. |
| LYMPHOSARCOME MULTICENTRIQUE (environ 10%) | Invasion primaire et multiple de nodules lymphatiques et d'autres organes comme le foie, la rate, le myocarde, les poumons. | Chats entre quatre et sept ans. Signes généraux (asthénie, anorexie, maigreur, amyotrophie, poussées thermiques irrégulières) associés à des signes divers variant selon la localisation des lésions. | HISTOLOGIE La nature précise des lésions sera affirmée sur les résultats d'une biopsie. HEMATOLOGIE |
| LYMPHOSARCOME RENAL (rarement diagnostiqué) | Infiltration lymphoïde tumorale rénale uni ou bilatérale, hypertrophie du rein, devenant blanchâtre, irrégulier et plus ou moins bosselé. | Signes généraux associés à une insuffisance rénale chronique provoquée par la destruction progressive du parenchyme rénal. | PALPATION de la région abdominale supérieure. RADIOGRAPHIE UROGRAPHIE |
| AUTRES FORMES | Infiltrations plus rares du système nerveux, de la peau, des ovaires, des yeux. | | |

V- DIAGNOSTIC

La pathogénie complexe de l'infection par le FeLV et l'aspect très polymorphe du tableau clinique rendent nécessaire la confirmation par un diagnostic de laboratoire.

A- DETECTION DU VIRUS OU DES ANTIGENES VIRAUX

1- IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

L'immunofluorescence indirecte met en évidence le GSA (Group Specific Antigen) ou antigène p27 qui est l'antigène spécifique du groupe des oncornavirus félines.

La protéine p27 est présente dans le cytoplasme des leucocytes et des plaquettes infectés circulants chez les chats virémiques. Ce test est effectué par les laboratoires spécialisés à partir d'un étalement de sang frais. Ce dernier doit contenir un minimum de cellules blanches pour être exploitable. [40, 69, 86, 123]

Ce test est très spécifique avec un pourcentage de corrélation de 99% avec l'isolement viral mais il est moins sensible que la technique ELISA car il ne détecte pas les infections primaires. Un test d'immunofluorescence indirecte positif indique que le chat a atteint le stade 4 de l'infection. [123]

Il existe un petit pourcentage de faux positifs, dus à une fluorescence non spécifique présentée spontanément par certaines cellules de la lignée blanche. [69]

2- TECHNIQUE ELISA

Cette réaction permet de détecter l'antigène soluble p27 extracellulaire présent dans le plasma, le sérum ou les liquides d'épanchement. Il est commercialisé sous forme de kits de diagnostic, prêts à l'emploi. C'est la technique utilisée en pratique courante. [40, 69, 86, 123]

Les chats ayant atteint les stades 2 à 6 de l'infection sont positifs au test ELISA. La sensibilité du test est proche de 100% mais la spécificité varie. Un chat en bonne santé avec un test ELISA positif devrait être testé par immunofluorescence indirecte ou retesté par ELISA six à huit semaines plus tard. Il faut cependant garder à l'esprit que si le chat s'est négativé entre temps, il y a une possibilité d'infection latente par le FeLV. [123]

3- RECHERCHE DE L'AGENT PATHOGENE (ISOLEMENT VIRAL)

Cette recherche effectuée in vitro, à partir de sang total, de sécrétions de l'organisme (salive, urine,...) ou de moelle osseuse permet de déceler le virus infectieux capable de se répliquer, donc de contaminer les autres chats. [40]

Lorsque le résultat est positif, on peut affirmer que le prélèvement est infectieux. Cependant, un résultat négatif ne prouve pas l'innocuité du prélèvement. Le virus étant très thermolabile, le transport doit être effectué rapidement.

4- RESULTATS

Le tableau suivant résume les différents résultats possibles et les interprétations qui en découlent.

Tableau 4 : Statut théorique des chats vis-à-vis de l'infection par le FeLV
Interprétation

| V | IF | E | Interprétation |
|---|----|---|--|
| - | - | - | Absence de contact ou animaux guéris. |
| + | + | + | Virémiques, donc source de contamination pour les autres chats. |
| - | + | + | Inactivation du virus pendant le transport du prélèvement ? |
| - | - | + | Présence d'Ag p27 dans le sang. Les chats sont dits « antigénémiques » |
| - | + | - | IF par excès = faux positifs ? |
| + | - | + | Réplication virale limitée à des territoires extramédullaires. |

V = isolement viral

IF = immunofluorescence

E = ELISA p27

La distorsion entre un examen négatif en immunofluorescence et positif en ELISA, caractérisant l'état antigénémique, peut s'expliquer dans les conditions suivantes :

- en début d'infection, lorsque la réplication est encore cantonnée à l'oropharynx ;
- au moment de la virémie transitoire, la positivité en IF s'annulant avant celle en ELISA ;
- dans les états de latence, lorsque la réplication virale se trouve limitée à des territoires extramédullaires.

B- DETECTION DES ANTICORPS SERIQUES

1- NATURE DES ANTICORPS ET METHODES DE DETECTION

On détecte les anticorps anti-gp70 (anticorps séroneutralisants) et les anticorps anti-FOCMA. Ces tests sont réalisés par tous les laboratoires de recherche spécialisés mais ne sont pas effectués en routine. [40, 69]

Les anticorps anti-gp70 sont mis en évidence par séro-neutralisation. Ils révèlent un contact antérieur avec le virus. Leur présence indique une immunisation de l'animal contre le FeLV et un état de résistance vis-à-vis d'une nouvelle infection. Les anticorps anti-FOCMA sont mis en évidence par immunofluorescence et révèlent également un contact antérieur avec le virus. Ils signalent une infection avec développement de cellules tumorales mais ne confèrent pas de résistance vis-à-vis du FeLV. [69, 121]

Ces tests sont quantitatifs et permettent de juger du degré de protection anti-virale pour ce qui est des anticorps séroneutralisants anti-gp70 et du degré de protection vis-à-vis des cellules tumorales pour ce qui est des anticorps dirigés contre le F.O.C.M.A. [40]

2- RESULTATS

Les résultats obtenus, en tenant compte du test ELISA p27, sont reportés ci-après [40] :

**Tableau 5 : Détection des anticorps sériques.
Statut théorique des chats vis-à-vis de l'infection par le FeLV**

| ELISA p27 | Ac neutralisants | Ac anti-FOCMA | Interprétation | |
|-----------|------------------|---------------|---|---|
| - | - | - | Non infecté par le FeLV, réceptif à l'infection. | |
| - | + | - | A été infecté, a éliminé le virus, est résistant à une nouvelle infection et à toutes ses conséquences éventuelles (immunodépression, tumeur). | |
| - | + | + | A été infecté, a éliminé le virus, est résistant à une nouvelle infection et à ses conséquences. A eu des cellules transformées et possède des anticorps dirigés contre l'antigène FOCMA. | |
| - | - | + | A été infecté, n'est pas résistant à une nouvelle infection. A eu des cellules transformées et possède des anticorps dirigés contre l'antigène FOCMA. Le virus peut avoir été éliminé ou se trouver quiescent dans la moelle. | |
| + | - | + | Infecté, non résistant au virus (protégé d'une éventuelle évolution tumorale). | Exposé au risque de développement d'une affection non tumorale provoquée par le FeLV. |
| + | - | - | Infecté, non résistant au virus. | |

C- CHATS A SOUMETTRE AUX TESTS DE DETECTION

Les individus pour lesquels il est opportun de réaliser un test ELISA sont les suivants [86] :

Tableau 6 : Chats à soumettre au test ELISA p27

| Chats malades | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • affections chroniques récidivantes mal expliquées. • affections tumorales (70% de cas de FeLV positifs en moyenne). | |
| Chats en bonne santé : dépistage | |
| Pour les individus | Pour les collectivités |
| <ul style="list-style-type: none"> • avant introduction dans un effectif déjà constitué • avant introduction dans un foyer où il y a déjà un chat • avant la saillie • avant la vaccination • avant une exposition • en cas de don de sang | <ul style="list-style-type: none"> • dépistage de tous les chats |
| <p>Dans tous les cas, nécessité de répéter les tests.</p> | |

Un test positif ne condamne pas le chat.

Il est nécessaire de confirmer la persistance de la multiplication virale par une deuxième prise de sang un mois plus tard. Le chat peut s'être négativé entre temps.

VI- PROPHYLAXIE

A- PROPHYLAXIE SANITAIRE

Jusqu'à l'arrivée des vaccins contre la leucose féline, les mesures sanitaires sont longtemps restées l'unique moyen de prévention contre la maladie.

La leucose étant extrêmement contagieuse et répandue, elle représente un risque majeur pour les collectivités, pensions et élevages ou lors de rassemblement d'animaux (concours, expositions,...).

Des programmes rationnels d'éradication, basés sur le dépistage systématique et régulier et l'isolement ou l'éradication des chats porteurs, peuvent être mis en place. [7, 86]

Les chats positifs doivent être isolés afin d'être testés une seconde fois un à deux mois plus tard. Il est en effet possible que certains d'entre eux, infectés récemment, éliminent le virus naturellement et soient trouvés négatifs à la seconde prise de sang. [69]

L'isolement empêche toute possibilité de contagion et réduit les risques d'infections secondaires.

Dans le cas de deux diagnostics positifs successifs, le pronostic est très sombre. La décision doit tenir compte du risque de contagion présenté par le chat.

Les reproducteurs infectés doivent être écartés de la reproduction. [86]

L'élimination des chats positifs s'accompagne des mesures classiques de désinfection (locaux, litières, ustensiles...) et de vide sanitaire.

Pour plus de sécurité et afin de détecter les chats qui étaient en incubation lors du premier test, les chats négatifs sont retestés également trois mois plus tard. [86, 98]

Tous les nouveaux chats entrant dans l'élevage doivent être testés : les chats positifs sont exclus, les chats négatifs sont mis en quarantaine pendant trois mois puis retestés. [86]

En raison de la durée d'incubation très variable, il est recommandé, dans les élevages, de pratiquer un test systématique annuel.

B- PROPHYLAXIE MEDICALE

La vaccination préventive contre la leucose féline a apporté une dimension importante au contrôle de la maladie.

Elle est parfois controversée, en partie parce que les produits proposés sont différents dans leur formulation et parce qu'aucun des vaccins actuellement sur le marché ne confère une immunité de 100% contre l'infection. Cependant, tous les essais publiés montrent une résistance importante (absence de virémie après contact viral), voisine de 100%, des animaux vaccinés. [77]

Il existe actuellement quatre vaccins contre la leucose féline sur le marché français :

- Le Leucogen® (Virbac) : vaccin recombinant, inactivé et adjuvé, composé de l'antigène p45, produit par génie génétique, méthode garantissant la pureté de l'antigène immunogène, sa concentration et l'innocuité du produit.

- Le Leukocell 2® (Pfizer) : vaccin inactivé adjuvé composé d'une suspension de protéines antigéniques du virus de la leucose féline.

- Le Fevaxyn FeLV® (Fort Dodge) : vaccin à virus entier inactivé et adjuvé.

- L'Eurifel FeLV® (Merial) : vaccin à vecteur viral vivant (virus canarypox recombinant exprimant les gènes env et gag du FeLV A).

La vaccination des effectifs de chats et des chats de particuliers (surtout s'ils ont des contacts avec des congénères lors de sorties en milieu extérieur) est admise comme étant la base de la prévention.

Cependant, il serait préférable de pouvoir vérifier le statut des chats avant de les vacciner et ce, en effectuant deux tests de dépistage à un mois d'intervalle. Malheureusement, les contraintes économiques imposent bien souvent aux vétérinaires praticiens une prévention à l'aveugle et une vaccination systématique.

VII- TRAITEMENT

Le traitement d'un chat infecté par le FeLV n'élimine pas le danger de la contagion et doit donc être raisonné au plan du risque collectif. Néanmoins, les possibilités thérapeutiques qui paraissaient, il y a une dizaine d'années, encore restreintes, difficiles d'emploi et souvent vouées à l'échec, sont aujourd'hui plus nombreuses et plus accessibles et il est maintenant possible de maintenir des chats virémiques durant plusieurs années, avec une bonne qualité de vie, en associant traitements symptomatiques et traitements spécifiques.

A- TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Il s'agit d'utiliser les protocoles thérapeutiques habituellement préconisés pour traiter les différentes pathologies lorsqu'elles apparaissent en l'absence d'une infection par le FeLV.

1- LYMPHOSARCOMES

Selon l'état général du chat et les résultats d'un bilan hématologique et biochimique, on peut tenter d'utiliser la chimiothérapie pour induire une rémission, la maintenir et retarder les récurrences.

Le protocole utilisé pour le traitement du lymphosarcome associe en général la prednisone, la vincristine et la cyclophosphamide.

Des études ont permis d'observer une rémission chez 70% des chats traités à l'aide de prednisone, de vincristine, de cyclophosphamide et de doxorubicine ou de L-asparaginase. La durée moyenne pour l'obtention de cette rémission est d'environ six mois. 20% des chats peuvent se maintenir ainsi près d'un an après le traitement. [4]

2- ANEMIES

Le traitement symptomatique consiste en une correction des troubles hydroélectrolytiques, une alimentation riche en fer, cuivre, cobalt et des transfusions sanguines.

Les transfusions peuvent se faire à partir d'un donneur (chat de la clinique, élevage de confiance) après groupage pour déterminer la compatibilité sanguine ou en utilisant de l'hémoglobine bovine (Oxyglobin®) dont l'AMM est validée chez le chien mais qui est aussi largement utilisée chez le chat dans cette indication. [28]

On pourra également instaurer un traitement à base d'androgènes :

- nandrolone (Laurabolin® PA) : 1 à 5 mg/kg/semaine, par voie intramusculaire, pendant 6 semaines.
- stanozolol (médicament à usage humain) : 0,25 à 3 mg/kg/jour, per os, ou 2 à 10 mg/kg/semaine, par voie intramusculaire.
- danazol (médicament à usage humain) : 5 mg/kg, 2 fois par jour, per os.

Les androgènes synthétiques ont pour propriétés d'augmenter la production d'érythropoïétine (EPO), de stimuler les précurseurs érythroïdes et d'accroître leur sensibilité à l'action de l'EPO, tout en augmentant le relargage tissulaire d'oxygène par les hématies.

Pour une réponse adéquate, des cures prolongées sont souvent nécessaires (6 semaines au minimum, jusqu'à 3 mois et plus). Les effets indésirables sont rares (hépatotoxicité et masculinisation). [28]

Lorsque l'anémie a une composante dysimmunitaire, les corticoïdes sont indiqués. [28]

3- IMMUNODEPRESSION ET MALADIES ASSOCIEES

Le contrôle des épisodes infectieux provoqués par des maladies opportunistes liées à l'immunodépression est d'un intérêt majeur. Un traitement étiologique ou symptomatique doit être mis en place afin de réduire la morbidité associée à ces infections.

B- TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Les traitements spécifiques ont pour but d'éliminer le virus (traitement anti-viral) ou d'agir sur les défenses immunitaires de l'hôte (immunothérapie) afin de juguler le développement viral ou de restaurer les fonctions immunitaires lésées suite à l'infection.

Un seul traitement spécifique possède à l'heure actuelle une AMM dans l'espèce féline pour cette indication : il s'agit de l'interféron félin oméga.

1- TRAITEMENT ANTIVIRAL

Les traitements antiviraux utilisés chez le chat pour lutter contre le FeLV résultent pour la plupart des recherches menées en médecine humaine dans le cadre de la lutte contre le VIH. Ces traitements se sont néanmoins révélés relativement décevants notamment du fait des effets indésirables liés à leur toxicité (hépatotoxicité, myélosuppression) dépassant souvent les bénéfices thérapeutiques.

Parmi ceux qui ont fait la preuve de leur efficacité chez des chats virémiques persistants, par la réduction de la charge antigénique circulante et l'amélioration des signes cliniques des affections associées, on trouve :

- La zidovudine ou AZT (Retrovir®, médicament humain) : 15 à 20 mg/kg, 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 10 mg/kg, 2 fois par jour.

- Le phosphoryl-méthoxyéthyladénine ou PME A : 2,5 mg/kg, par voie sous-cutanée, 2 fois par jour.

La toxicité de ces médicaments antiviraux se manifeste par une anémie non régénérative, de la diarrhée, de l'anorexie et une perte de poids. Ces signes sont transitoires et rétrocedent à l'arrêt du traitement. [28]

2- IMMUNOTHERAPIE

La pathogénie de la leucose féline met en jeu le système immunitaire du chat et c'est sa capacité à juguler l'invasion massive de la moelle osseuse et la virémie qui en découle qui va déterminer l'issue de l'infection.

Il paraît donc particulièrement intéressant de stimuler la réponse immunitaire d'un chat séropositif à l'aide de médicaments immunostimulants ou immunomodulateurs (immunothérapie non spécifique) ou en utilisant des antigènes viraux (immunothérapie spécifique).

L'immunothérapie spécifique fait l'objet de l'étude expérimentale rapportée en quatrième partie de ce travail, étude qui fut réalisée de septembre 1997 à mars 1999 : Essai de thérapie vaccinale chez des chats FeLV positifs asymptomatiques.

Depuis, et en parallèle avec les différentes recherches menées en médecine humaine sur des maladies comme le cancer, le VIH ou l'hépatite B, les scientifiques se sont focalisés sur l'immunothérapie non spécifique et les molécules susceptibles de traiter des chats FeLV positifs en phase symptomatique.

a) Les immunostimulants

Les immunostimulants, bien que constituant une classe thérapeutique hétérogène, ont des propriétés communes, notamment celle d'augmenter la résistance non spécifique à différentes infections expérimentales. Ils stimulent, de façon plus ou moins sélective, la synthèse de cytokines in vivo et l'expression des molécules adhésives. [28]

Différentes substances, plus ou moins purifiées, d'origine microbienne ou extraites de plantes (lipopolysaccharides, peptidoglycanes,...) ont été identifiées comme étant inductrices de la synthèse d'interféron ou activatrices de macrophages. Ces molécules sont préconisées

dans différents protocoles thérapeutiques (cf. tableau 7) mais peu de spécialités sont actuellement disponibles en France. [28]

Tableau 7 : Principaux immunostimulants utilisés chez le chat FeLV positif (médicaments à usage humain).

| Dénomination | Origine | Posologie |
|-----------------------------|-------------------------|---|
| Acemannan* | Aloe vera | 2 mg/kg, IP, 1 fois par semaine, pendant 6 semaines. |
| Protéine A | Staphylocoque | 10 µg/kg ou 20 µg/chat, IP, 2 fois par semaine. |
| Immunoréguline | Propionibacterium acnes | 0,5 ml/chat, IV, 2 fois par semaine, pendant 2 semaines, puis 1 fois par semaine. |
| PIND-ORF | Parapoxvirus ovis | 1 ml, SC, 1 à 3 fois par semaine, pendant 4 à 30 semaines. |
| * Non disponible en France. | | |

b) Les immunomodulateurs : les interférons

Les interférons sont des protéines de la famille des cytokines, molécules solubles, médiatrices des communications intercellulaires intervenant plus particulièrement dans la réponse immunitaire (naturelle ou acquise) et dans l'inflammation. [28]

Nous avons vu, dans la première partie, que différents protocoles de traitement du VIH incluait des cytokines telles que l'interleukine-2 ou l'interféron α . De même, l'immunothérapie anti-cancer s'appuie sur divers médiateurs de l'immunité tels que l'interleukine-2, les cellules LAK (Lymphokine-Activated Killer), les interférons (α , β et γ) ou le facteur TNF (Tumor Necrosis Factor).

En médecine vétérinaire, ce sont surtout les interférons qui ont été utilisés dans le cadre de l'infection par le FeLV.

Les interférons sont élaborés naturellement par certaines cellules de l'organisme lors d'un stress. Il existe deux familles d'interférons, ayant chacune les mêmes propriétés mais à des degrés différents : activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative de même puissance pour les interférons de type 1 (α , β , ω , δ , τ) et activité essentiellement immunomodulatrice (puissante) pour l'interféron de type 2, l'interféron γ (ses seules indications en médecine humaine font appel à cette activité).

Les effets antiviraux des interférons ne sont pas liés à une activité antivirale directe mais plutôt à une mise en alerte des cellules visant à éviter leur infection (effets membranaires empêchant la pénétration et la sortie des virus de la cellule) et à empêcher la multiplication des virus dans les cellules contaminées (activation de ribonucléases dégradant les ARN viraux, inhibition des synthèses protéiques), ou encore à activer le système immunitaire par l'intermédiaire d'une réaction en chaîne faisant intervenir un grand nombre de cytokines et d'autres cellules immunocompétentes. [45]

Tous les effets des interférons ne sont pas parfaitement connus et un certain nombre restent encore à découvrir.

Différentes études expérimentales et essais de terrain ont montré que l'interféron α recombinant humain, administré per os, à faibles doses (de 0,5 à 30 UI par jour), permettrait d'obtenir une amélioration notable de l'état général, une régression des signes cliniques ainsi qu'une augmentation significative de la durée et du taux de survie des chats infectés par le FeLV. [28, 45, 74]

Cependant, aucune de ces études n'a été contrôlée et un essai contrôlé contre placebo mené en 2001 n'a pas permis de confirmer les résultats de ces études préliminaires en terme de prolongation de l'espérance de vie en particulier. [82]

Depuis mai 2002, un interféron oméga recombinant d'origine féline (Virbagen Omega®) est disponible pour les vétérinaires. Initialement autorisé dans le cadre du traitement de la parvovirose canine, il est maintenant admis pour les chats dans l'indication : infection par le FeLV et/ou FIV (stade clinique non terminal).

Le premier interféron vétérinaire possède des effets antiviraux, immunomodulateurs et antiprolifératifs. Des essais cliniques contrôlés par placebo ont permis d'observer, après injection sous-cutanée de cet interféron à 1 MU/kg/jour pendant 5 jours associée à une thérapie classique (sans corticoïdes), une augmentation significative du taux de survie chez les animaux FeLV positifs en phase symptomatique et FIV positifs anémiés, ainsi qu'une amélioration significative de leur état général. Les effets indésirables sont bénins et transitoires. [28, 42]

Des résultats intéressants sur l'amélioration de la numération rouge ont été notés chez les chats anémiés ayant participé à l'essai terrain du dossier d'AMM. [43]

Le protocole d'utilisation de l'interféron Oméga chez le chat FeLV positif est détaillé dans les figures 4 et 5. [28]

Figure 4 : Protocole d'utilisation de l'Interféron Omega chez le chat FeLV positif.

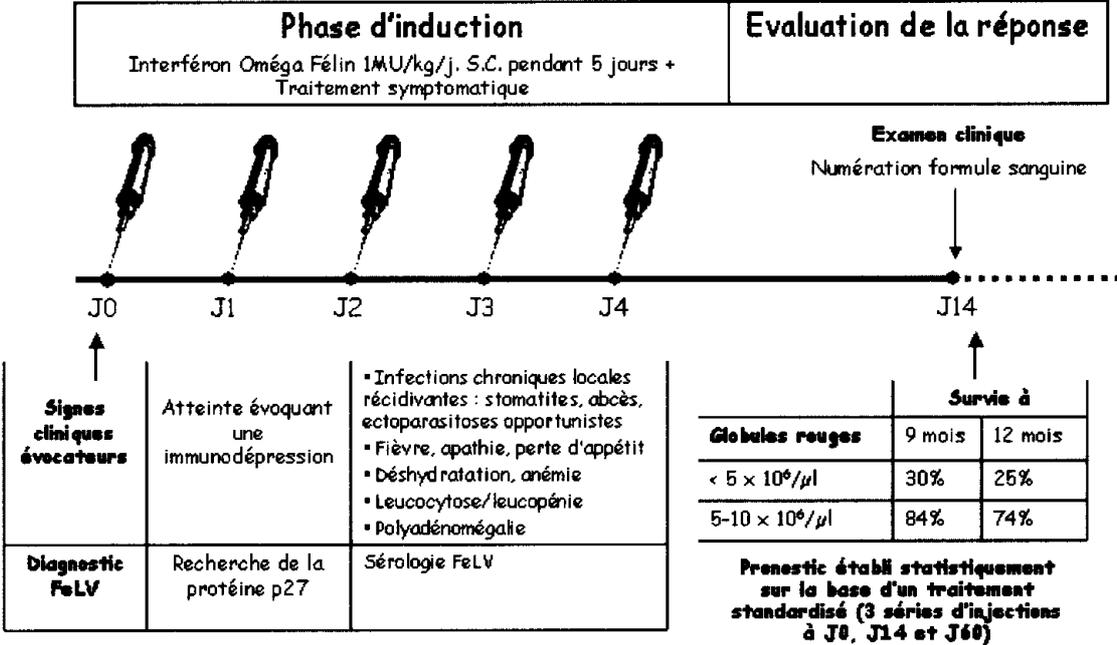
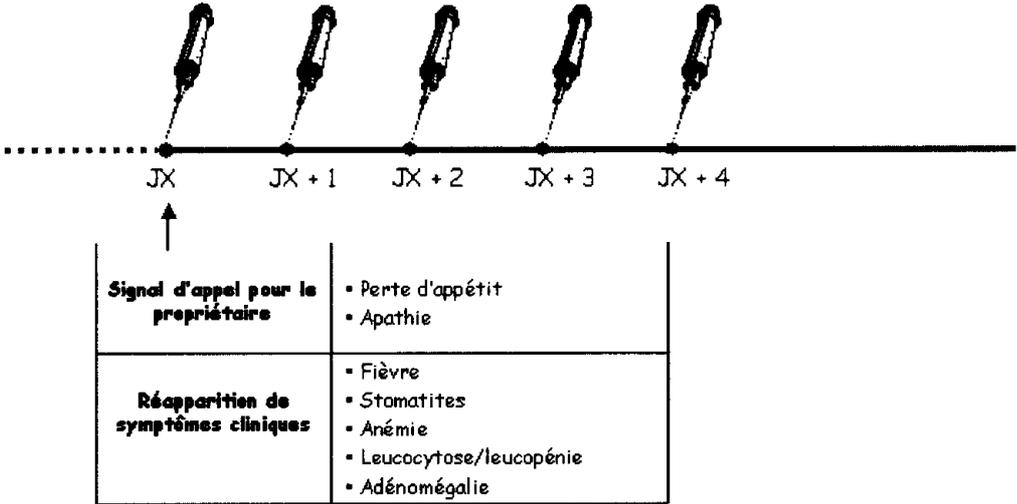


Figure 5 : Protocole en cas de rechute clinique.

Réinduction en cas de rechute clinique.
Interféron Oméga Félin 1MU/kg/j. S.C. pendant 5 jours +
Traitement symptomatique.



Troisième Partie :
Le Vaccin Leucogen.
Etude Bibliographique.

TROISIEME PARTIE : LE VACCIN LEUCOGEN. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.

I- PRESENTATION

Il s'agit d'un vaccin recombinant contre la leucose féline (produit par génie génétique), adjuvé.

Il est commercialisé en France par les laboratoires Virbac depuis 1988. Ce fut le premier vaccin contre un rétrovirus produit par génie génétique.

II- COMPOSITION

Une dose de 1 ml contient :

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| • Molécule recombinante p45 purifiée | 100 µg |
| • Gel d'hydroxyde d'aluminium | 0,1 ml |
| • QS 21 | 25 µg |
| • Mercuriothiolate sodique | 1 pour 10000 |
| • Stabilisateur | 0,12 ml |
| • Eau distillée stérile qsp | 1 ml |

III- MODE DE FABRICATION ET SPECIFICITES

A- OBTENTION DE LA MOLECULE RECOMBINANTE PAR GENIE GENETIQUE [25, 44, 84]

Le FeLV-A étant ubiquitaire et homogène sur le plan antigénique, il a été choisi pour fournir le gène codant la gp70. Le gène sélectionné est le gène *env* du FeLV-A codant la gp70 et la p15E. La p15E ayant un rôle immunosuppresseur, seule la portion du gène codant la gp70 a du être clonée.

La grande difficulté a été d'isoler la séquence nucléotidique codant pour la gp70 du sous-groupe A. En effet, il a fallu travailler sur le provirus, c'est-à-dire le virus à l'état intégré,

pour remédier à la grande fragilité du virus libre. Or, les cellules félines sont pourvues de très nombreuses séquences endogènes qui ont grandement compliqué la tâche.

La séquence a finalement été isolée, puis intégrée à un plasmide. Ce dernier, introduit dans *Escherichia coli*, a permis d'obtenir une bactérie recombinante capable de synthétiser le squelette protéique de la gp70 appelé **p45**.

En effet, *E. coli* ne glycosyle pas les protéines et la gp70 est formée par la glycosylation, dans la cellule productrice, d'une protéine de 45 kilodaltons : la p45.

C'est cette protéine qui porte l'épitope antigénique complémentaire des récepteurs cellulaires et qui permet l'ancrage du virus. La glycosylation de la protéine contribue à la présentation de la molécule dans l'espace. C'est l'épitope antigénique porté par la p45, responsable de l'ancrage sur la cellule cible, qui est également à la base de la neutralisation virale : les anticorps neutralisants produits par les lymphocytes activés seront, en effet, parfaitement calqués sur sa structure spatiale. Leur action conduira au masquage des sites d'adhérence du virus et, en éliminant de ce fait toute possibilité d'infection cellulaire, protégera l'animal des conséquences de l'infection virale. [63]

La protéine p 45 est produite à partir des gènes recombinants lorsque la température de culture des plasmides est de l'ordre de 42°C. [84]

B- PRODUCTION ET PURIFICATION DE L'ANTIGENE [25, 44, 84]

La souche mère du colibacille recombinant est conservée dans l'azote liquide. Lors de la production de la molécule recombinante, une ampoule est décongelée et un isolement est effectué en milieu solide. Une colonie est ensuite repiquée sur un milieu de production à +37°C et est portée à +42°C dans un fermenteur pour permettre l'expression de la molécule recombinante.

La récolte de cette protéine s'effectue par une série de centrifugations et de lavages à l'aide de solutions tampons. Au cours de la récolte, le culot est traité avec une désoxyribonucléase qui solubilise l'ADN bactérien. A ce stade, la protéine recombinante partiellement purifiée est présente sous forme agrégée dans des corps d'inclusion bactériens.

Ces corps d'inclusion sont purifiés par une série de centrifugations différentielles, puis le culot des corps d'inclusion obtenu est solubilisé. La dernière étape de purification est réalisée par la technique de tamisage moléculaire puis par la technique de chromatographie échangeuse d'ions.

C- PREPARATION DE LA SUSPENSION VACCINALE [25, 44, 84]

L'antigène recombinant est adsorbé sur un gel d'hydroxyde d'aluminium à 2% dans un tampon de phosphate stérile. La suspension vaccinale inactivée est laissée en agitation avec

10% du gel d'hydroxyde d'aluminium pendant une nuit à +4°C. Puis le mercurothiolate sodique (conservateur) est ajouté à raison de 1 pour 10000 dans la suspension finale. Enfin, le stabilisateur et le QS 21 sont incorporés.

D- LES ADJUVANTS

La protéine extraite d'*E. coli* est purifiée et mélangée à un système de deux adjuvants de l'immunité : l'hydroxyde d'aluminium et le QS 21.

Ces derniers permettent d'initialiser la réponse immunitaire et de stimuler les réponses cellulaire et humorale.

1- LE QS 21

Le QS 21 (Cambridge Biotech Corporation, Worcester) est une fraction purifiée de la saponine douée de propriétés adjuvantes. Elle est issue d'une écorce de *Quillaja saponaria molina*, un arbre que l'on trouve dans les forêts d'Amérique du Sud.

Il a été démontré que des extraits bruts et purifiés de cette écorce avaient des propriétés adjuvantes et stimulaient ainsi la production d'anticorps. L'étude de sa structure par spectroscopie de masse a révélé qu'il s'agissait d'un glycoside triterpène. [67, 68, 88]

Le QS 21 (partie purifiée, active et atoxique de la saponine) joue également le rôle d'une véritable structure porteuse des p45. Les épitopes antigéniques situés au sommet de celles-ci sont ainsi totalement mimétiques de ceux portés par le virus. Ceci permet d'optimiser la présentation des antigènes (p45) au système immunitaire.

Injectés aux chats, ils induisent, après stimulation des macrophages et des lymphocytes, la production d'anticorps spécifiques, complémentaires de leur structure spatiale.

2- L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM

L'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium et le phosphate de calcium sont actuellement les seuls adjuvants autorisés par la Pharmacopée Européenne pour la préparation des vaccins humains.

Une expérimentation menée par Aggerbeck a prouvé que l'hydroxyde d'aluminium stimulait la production d'anticorps protecteurs lorsqu'il était utilisé dans des vaccins contre la diphtérie et le tétanos. [2]

E- SPECIFICITES ET EFFICACITE

L'efficacité du vaccin Leucogen est basée sur l'utilisation de la séquence gp70 du type A, seule capable d'induire des anticorps protecteurs.

Elle fait suite également au choix des adjuvants qui permettent de présenter l'antigène dans l'espace, de façon mimétique à leur présentation sur le virus.

Elle résulte enfin de la forte concentration, dans le vaccin, des structures immunisantes purifiées qui atteint 100 microgrammes de p45 par millilitre.

IV- RESULTATS EN PROPHYLAXIE DU FELV

Différentes études réalisées avec épreuve virulente ont permis de mettre en évidence le pouvoir protecteur élevé du vaccin Leucogen. Nous avons choisi de vous en présenter ici cinq d'entre-elles.

A- PREMIERE ETUDE : GARTNER K., AUBERT A., CRONIER J., (1990) [51]

1- MATERIEL ET METHODE

Dix-huit chats SPF (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) ont été inclus dans cette étude. Ils étaient âgés de 12 à 14 semaines.

Le protocole vaccinal retenu était le suivant : parmi les 18 chats, 10 ont reçu deux injections vaccinales par voie sous-cutanée à 21 jours d'intervalle et les 8 chats restants ont été gardés comme témoins.

Le suivi vaccinal concernant l'innocuité a consisté à réaliser un relevé de poids et de température rectale pour chaque animal, une fois par semaine, à partir de la date de la première injection jusqu'à la date de l'épreuve virulente pendant environ trois mois.

Les anticorps post-vaccinaux ont été recherchés par les méthodes ELISA et Western Blot et par séroneutralisation à J0, J42 et J66.

L'épreuve virulente a consisté à injecter par voie intrapéritonéale la souche FeLV A titrant 10^5 U.F.F. (Unité Formant Foyer) dans 1 ml de sérum physiologique. Les résultats ont été relevés en utilisant les mêmes paramètres que ceux utilisés pour le suivi vaccinal. Les prélèvements sanguins ont été effectués tous les 15 ou 30 jours pendant quatre mois.

2- RESULTATS

Le suivi concernant l'innocuité du vaccin n'a montré aucune différence dans les variations pondérales et dans la moyenne de température rectale entre les chats vaccinés et les chats témoins.

Tous les chats vaccinés, sauf un, possédaient un taux d'anticorps séroneutralisants très élevé (100% inhibant les plages virales) dès le premier prélèvement (J15) suivant l'épreuve virulente, alors que seulement deux chats témoins présentaient un taux très bas d'anticorps

séroneutralisants et que, parallèlement, aucun chat vacciné ne présentait de virémie après l'épreuve.

En réalisant le cumul des résultats ELISA p27 et de l'isolement viral, 7 chats témoins sur 8 présentaient une virémie le quinzième jour après l'épreuve. Cette virémie était persistante pour quatre d'entre eux.

Cet essai met en évidence la corrélation entre le taux d'anticorps séroneutralisants élevé (juste après l'épreuve) et la résistance à l'épreuve virulente (absence de virémie persistante).

B- DEUXIEME ETUDE : CLARCK N., (1991) [30]

1- MATERIEL ET METHODE

Vingt chats SPF ont reçu 0,85 ml de vaccin Leucogen par voie sous-cutanée à J0 et J21.

Dix animaux témoins ont reçu trois doses de 0,85 ml de solution saline stérile à trois semaines d'intervalle.

Enfin, dix autres animaux témoins ont reçu deux doses de solution saline en relation avec le protocole de vaccination habituel.

Tous ces animaux étaient âgés de 11 semaines environ au moment de la vaccination.

L'épreuve virulente a été réalisée deux semaines après la vaccination.

L'infection par le FeLV a été mise en évidence grâce au test ELISA de dépistage de la p27 à 1, 2, 4 et 8 semaines après l'infection expérimentale, puis toutes les quatre semaines jusqu'à sept mois.

2- RESULTATS

Tous les animaux témoins (100%) avaient des concentrations en p27 détectables deux semaines après l'épreuve virulente. Cinq animaux témoins ont éliminé la p27 de leur sérum à la douzième semaine, un sixième avait éliminé le virus de son plasma à cette date mais présentait encore des taux faibles de p27. Les quatorze animaux témoins restants ont présenté des taux persistants de p27 dans leur sérum jusqu'à la fin de l'étude.

Sur les vingt chats vaccinés, neuf (45%) ont complètement résisté à l'épreuve virulente et la p27 n'a pu être détectée dans le sérum. Cinq animaux vaccinés ont manifesté une virémie transitoire qui a disparu à la quatrième semaine après l'épreuve virulente. Deux chats ont

présenté des taux de protéine p27 détectables à la semaine 4 mais ils ont éliminé l'antigène par la suite. Chez un autre animal, on a retrouvé des taux de p27 jusqu'à la vingtième semaine après l'infection expérimentale. Toutefois, les cultures de virus isolés dans le sang étaient négatives à 12 semaines et 24 semaines et celles de virus isolés dans la moelle osseuse étaient négatives à 39 semaines. Trois chats vaccinés (15%) ont manifesté une virémie persistante confirmée par l'isolement du virus dans le plasma.

Au cours de cet essai, 85% des chats vaccinés avec le vaccin Leucogen se sont révélés protégés contre le FeLV.

C- TROISIEME ETUDE : MARCIANI D.-J. ET COLL., (1991) [84]

1- MATERIEL ET METHODE

L'efficacité du vaccin recombinant FeLV a été testée chez 7 chats SPF âgés de 8 semaines, immunisés à l'aide de trois doses vaccinales à J0, J21 et J63.

Cinq chats du même âge ont été utilisés comme témoins.

Les animaux ont reçu une dose contaminante de la souche FeLV Glasgow 1-A (10^5 U.F.F.) administrée par voie intrapéritonéale 86 jours après la première immunisation (J86).

La présence d'antigènes circulants p27 dans le sang et un isolement du FeLV dans le plasma permettaient de détecter la virémie chez les animaux.

2- RESULTATS

A l'issue des trois immunisations, tous les chats ont développé une immunité à médiation humorale avec des titres en anticorps anti-gp70 et anti-FOCMA à J78 et J86. Toutefois, à ces dates, deux chats n'ont pas synthétisé d'anticorps séroneutralisants.

Deux semaines après l'épreuve virulente (J100), tous les animaux vaccinés ont produit des anticorps neutralisants qui se sont maintenus à des concentrations élevées pendant au moins dix semaines après l'épreuve virulente.

Tous les animaux témoins ont développé une immunité deux semaines après l'infection par le FeLV mais seulement deux chats ont manifesté une forte réponse humorale.

Les chats immunisés avec le vaccin recombinant Leucogen n'ont pas manifesté de virémie pendant les dix semaines d'observation qui ont suivi l'épreuve virulente. Ceci est confirmé par l'absence de la protéine p27 dans le sang et l'impossibilité de détecter le virus FeLV.

A contrario, tous les animaux témoins ont développé une virémie après infection expérimentale. Toutefois, la circulation de la protéine p27 était transitoire chez deux chats. Ces mêmes animaux ont développé des anticorps neutralisants. Le virus n'a pas été isolé chez l'un des deux chats et la quantité de virus isolé chez l'autre était relativement faible.

D- QUATRIEME ETUDE : JARRET O., GANIERE J.-P., (1996) [64]

1- MATERIEL ET METHODE

Cette étude avait notamment pour but de déterminer la réponse de chatons vaccinés avec le vaccin Leucogen à une épreuve virulente réalisée avec un mélange phénotypique de FeLV des sous-groupes A, B et C.

Six chatons SPF, âgés de neuf semaines, ont été vaccinés avec le Leucogen selon le protocole du fabricant et six chatons sont restés non vaccinés pour servir de témoins.

Deux semaines après la deuxième vaccination, tous les chatons ont subi une épreuve virulente par l'administration oro-nasale de FeLV-ABC.

Les chatons ont ensuite été examinés à intervalles de trois semaines sur une période de dix-huit semaines pour mettre en évidence la présence d'antigènes p27 de FeLV, de virus infectieux et d'anticorps neutralisants.

2- RESULTATS

Sur les six chatons non vaccinés, cinq sont devenus virémiques persistants avant la fin de l'essai et aucun d'entre eux n'a développé d'anticorps neutralisants (16,6%).

Dans le plasma de l'un des chatons vaccinés, la présence d'antigène p27 et de virus a été mise en évidence trois semaines après l'épreuve virulente. Malheureusement, ce chaton est mort avant la date du prélèvement suivant. Cependant, pour l'analyse, il a été considéré comme ayant développé une virémie persistante.

Les cinq autres chatons vaccinés n'ont pas manifesté de virémie pendant les dix-huit semaines d'observation qui ont suivi l'épreuve virulente. Ceci est confirmé par l'absence de la protéine p27 dans le sang et l'impossibilité de détecter le virus FeLV.

Deux des chatons vaccinés ont développé des anticorps neutralisants dans les neuf semaines après l'épreuve.

En tenant compte de l'induction d'une virémie persistante chez le chaton mort en cours d'étude, l'analyse des résultats par le test exact de Fisher a montré que le Leucogen induisait une protection significative vis-à-vis de l'épreuve virulente par les trois sous-groupes de FeLV : A, B et C ($p=0,05$).

E- CINQUIEME ETUDE : HOFMANN-LEHMANN R. ET COLL., (1995) [60]

1- MATERIEL ET METHODE

L'efficacité et l'effet protecteur à long terme du vaccin Leucogen ont été déterminés chez 30 chats SPF durant plus de trois ans.

Dans le même temps, afin d'évaluer les effets du FIV (Virus de l'immunodéficience féline) sur le système immunitaire, la moitié de ces chats ($n=15$) a été préalablement infectée par voie intrapéritonéale à l'aide de la souche suisse Zurich 2 du virus FIV (animaux FIV positifs). L'autre moitié des animaux ($n=15$) a été utilisée comme témoins sains (animaux FIV négatifs).

Dix-huit animaux ont été vaccinés contre le FeLV (9 FIV+ et 9 FIV-) à l'aide de deux injections de Leucogen à trois semaines d'intervalle et douze animaux n'ont pas été vaccinés (6 FIV+ et 6 FIV-).

Tous les chats ont subi une épreuve virulente par injection intrapéritonéale de FeLV A 15 semaines après la seconde injection de vaccin.

L'infection par le FeLV a été suivie par une série de test ELISA, par isolement du virus à partir d'échantillons de sang et de moelle osseuse et par Western Blot.

L'infection par le FIV a, quant à elle, été suivie par détection des anticorps à l'aide des techniques ELISA et Western Blot et par isolement du virus à partir des lymphocytes.

2- RESULTATS

Dix-sept des dix-huit chats vaccinés contre le FeLV ont été protégés contre une virémie persistante, alors que dix des douze chats témoins non vaccinés ont manifesté l'infection.

Une augmentation des anticorps contre les sous-unités du FeLV a été mise en évidence chez tous les chats protégés, après l'épreuve virulente.

Aucune différence dans l'efficacité du vaccin n'a été découverte entre les animaux FIV- et FIV+.

L'ensemble de ces chats a été observé durant plus de trois ans. Il n'y a pas eu d'autre vaccination durant cette période. Les taux de lymphocytes CD4+ et CD8+, l'issue clinique et la durée de survie des chats ont été évalués.

Les animaux FIV- et FIV+ ont été logés dans deux pièces séparées. Toutefois, les chats FeLV- et les chats virémiques (FeLV+) ont été maintenus ensemble dans chaque pièce, afin de simuler une situation naturelle d'exposition au FeLV.

Les anticorps anti-sous-unités recombinantes du FeLV ont été mesurés par la méthode ELISA. Bien qu'une diminution constante des anticorps ait été mise en évidence chez les animaux vaccinés contre le FeLV, ces derniers sont restés constamment protégés contre la pression virulente du FeLV durant plus de trois ans.

L'infection par le FIV a eu un effet plus marqué sur la diminution du rapport CD4+/CD8+ que l'infection par le FeLV.

Dans le groupe des chats FIV+, les animaux vaccinés contre le FeLV ont présenté un taux de survie significativement meilleur, ainsi qu'une moindre péjoration clinique et biologique. Les chats infectés simultanément par le FIV et le FeLV ont présenté le rapport CD4+/CD8+ le plus faible, principalement à cause de la baisse du nombre des lymphocytes CD4+.

La prévention de la coinfection obtenue en immunisant les chats FIV+ contre le FeLV avec le vaccin Leucogen a amélioré l'issue clinique et l'espérance de vie de ces chats.

V- CONCLUSION

Les résultats présentés dans les différents articles évoqués ci-dessus démontrent l'activité protectrice du vaccin recombinant Leucogen vis-à-vis de diverses épreuves virulentes.

Ces excellentes données et les qualités de ce vaccin recombinant ont permis de penser que son utilisation dans le cadre de la thérapie vaccinale pouvait présenter un intérêt important.

Quatrième Partie :
Etude Expérimentale.

QUATRIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE : ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CHEZ DES CHATS PORTEURS CHRONIQUES ASYMPTOMATIQUES DU VIRUS DE LA LEUCOSE FELINE.

I- BUT DE L'ESSAI

Le but de l'essai était de mettre en évidence un arrêt ou une diminution de la multiplication virale chez des chats FeLV positifs asymptomatiques recevant, selon un protocole défini, des injections d'un vaccin recombinant contre le FeLV : le Leucogen, des laboratoires Virbac.

II- MATERIEL ET METHODE

Cette étude s'est déroulée du mois de septembre 1997 au mois de mars 1999 dans 34 cliniques vétérinaires françaises.

A- LES SUJETS ELIGIBLES

1- CRITERES D'INCLUSION

Il n'a été inclus dans l'essai que des sujets FeLV positifs asymptomatiques.

a) Définition des sujets FeLV positifs asymptomatiques

Les sujets FeLV positifs asymptomatiques sont des sujets porteurs de l'antigène p27 dans le sang mais ne manifestant pas de symptômes de la leucose féline. On entend par symptômes de la leucose féline les symptômes dits évocateurs persistant depuis au moins dix jours sans que l'administration d'un traitement approprié ait pu les faire rétrocéder.

Pour cet essai, un sujet est considéré comme FeLV positif asymptomatique et donc déclaré éligible si l'antigène p27 est retrouvé lors de deux recherches successives réalisées à trois mois d'intervalle.

Les sujets ont été préférentiellement recrutés parmi les chats venant à la consultation pour une primo-vaccination ou une vaccination de rappel des valences Coryza, Typhus et Rage.

b) Les sujets

Les sujets recrutés devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- ☛ Chats FeLV positifs asymptomatiques persistants : ayant répondu positivement aux tests sanguins réalisés à J0 moins 3 mois et J0,
- ☛ FIV négatifs,
- ☛ des deux sexes, de toutes races,
- ☛ âgés au minimum de 9 semaines,
- ☛ non préalablement vaccinés contre la leucose féline,
- ☛ dont le propriétaire a donné un accord de participation,
- ☛ pouvant faire l'objet de la surveillance prévue.

Les chats finalement recrutés étaient indifféremment des deux sexes, âgés en moyenne de 4 ans et en majorité de race européenne.

2- CRITERES DE NON INCLUSION

a) Absence d'antigénémie p27

N'ont pas été éligibles les animaux pour lesquels les recherches d'antigénémie p27 ont conduit à un résultat négatif.

b) Les sujets

Étaient exclus de l'essai les sujets présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- ☛ Chats FeLV négatifs sur un des deux tests sanguins.
- ☛ N'ayant pas subi les deux examens de recherche de l'antigénémie p27 à trois mois d'intervalle.
- ☛ FIV positifs, lors du premier ou du deuxième test sanguin.

- ☛ En état de gestation.
- ☛ Dont les propriétaires ont refusé de donner leur consentement éclairé ou de ramener les animaux aux visites fixées dans le protocole.
- ☛ Ne pouvant faire l'objet de la surveillance prévue.
- ☛ Ayant déjà été préalablement vaccinés contre la leucose féline.

B- DETECTION DE L'INFECTION PAR LE FELV : TEST ONSITE® COMBO FELV-FIV

1- BILAN INITIAL

A J0-3 mois, les recherches de l'antigène p27 ont été réalisées avec le test couramment utilisé par le praticien.

Les recherches ultérieures de l'antigène p27 prévues par le protocole (J0, J0+42 jours, J0+4,5 mois et J0+7,5 mois) ont été effectuées à l'aide de tests OnSite® fournis aux praticiens dans le cadre de l'étude.

Le test réalisé à J0 permettait d'inclure le chat dans l'étude. Les tests réalisés à J0+42 jours, J0+4,5 mois et J0+7,5 mois ont servi de base à l'évaluation des résultats.

Une recherche du virus FIV a été effectuée simultanément à celle du virus FeLV dans les mêmes conditions.

2- PRINCIPE DU TEST ONSITE® COMBO FELV-FIV

Il est composé de deux tests accolés : un test FeLV et un test FIV.

Le test OnSite® FeLV est une méthode immunochromatographique permettant la détection de l'antigène p27 du virus leucémogène félin dans le sérum ou le plasma du chat.

Le principe est le suivant : un anticorps est conjugué avec des particules de latex colorées et un autre anticorps spécifique du FeLV est immobilisé sur une membrane. La protéine p27 présente dans le prélèvement de plasma ou de sérum se fixe aux anticorps des particules de latex et forme un complexe FeLV-conjugué. Ce complexe se dirige ensuite progressivement vers la membrane (située dans la fenêtre T du test) où se trouve l'anticorps FeLV spécifique. Si la protéine p27 est présente dans le sérum ou le plasma à tester, une bande bleue (bande T) apparaît dans la fenêtre T : elle traduit un résultat positif.

Un anticorps non spécifique du FeLV est placé dans la fenêtre de contrôle C et se lie aux particules de latex en absence ou en présence de l'antigène p27. Une bande bleue apparaît dans la fenêtre de contrôle C et témoigne du bon fonctionnement du test.

Un autre anticorps est immobilisé dans la fenêtre T. Ce dernier se fixe aux particules de latex en cas de résultats faux positifs. Une bande N parallèle à la bande T apparaît alors dans la fenêtre T.

Le test OnSite® FIV fait également appel à une méthode immunochromatographique permettant la détection des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience féline (FIV) dans le sérum ou le plasma du chat.

3- METHODOLOGIE

a) Utiliser du sérum ou du plasma frais

- ☛ Le sérum doit être prélevé sur tube sec, le plasma sur tube avec anticoagulant.
- ☛ Les échantillons doivent être utilisés le jour même et/ou jusqu'à une semaine s'ils sont conservés au réfrigérateur (+2°C à +8°C).
- ☛ Après réalisation du test, les échantillons de chaque prélèvement sont placés dans un tube préalablement identifié et conservés au congélateur durant toute la durée de l'essai.

b) Préparation des échantillons avant le test

- ☛ Tenir la pipette verticale, prélever cinq gouttes (150 µl) de sérum ou de plasma à partir du tube de prélèvement.
- ☛ Tenir le flacon de la solution tampon verticale et, à l'aide du compte-gouttes, ajouter cinq gouttes (250 µl) au tube contenant l'échantillon de sérum ou de plasma à tester.
- ☛ Boucher le tube de prélèvement avec le pouce et agiter fortement en invertissant le tube quatre à cinq fois.

c) Réalisation du test

- ☛ Extraire le test OnSite® Combo FeLV-FIV de son enveloppe hermétique et le placer sur une surface plane.
- ☛ Prélever quelques gouttes de l'échantillon à tester et les ajouter dans l'orifice « S » du test FeLV puis du test FIV.
- ☛ Attendre cinq minutes avant de lire le résultat.

4- INTERPRETATION DES RESULTATS

a) Résultat FeLV positif

La bande de test (T) ainsi que la bande de contrôle (C) sont visibles : l'échantillon contient l'antigène p27.

Si la bande N est moins colorée que la bande T, le résultat est valide.

b) Résultat FeLV négatif

La bande de contrôle (C) est seule visible : l'échantillon ne contient pas de protéine p27.

c) Résultat FIV positif

La bande de test (T) ainsi que la bande de contrôle (C) sont visibles : l'échantillon contient des anticorps anti-FIV.

d) Résultat FIV négatif

La bande de contrôle (C) est seule visible : l'échantillon ne contient pas d'anticorps anti-FIV.

e) Résultat FeLV/FIV positif

Les deux bandes de test (T) et les deux bandes de contrôle (C) sont visibles : l'échantillon contient l'antigène p27 et des anticorps anti-FIV.

f) Résultat FeLV/FIV négatif

Les deux bandes de contrôle (C) sont seules visibles : l'échantillon ne contient ni antigène p27, ni anticorps anti-FIV.

g) Résultat FeLV faux positif

Si la bande N a la même couleur ou est plus colorée que la bande T, il s'agit d'une réaction faussement positive.

5- CONTROLE DES RESULTATS

Tous les prélèvements sanguins réalisés ont été identifiés (nom de l'animal, nom du propriétaire et date du prélèvement), centrifugés puis congelés à -20°C .

Concernant les chats qui se sont séronégativés pendant la période de suivi, l'ensemble des prélèvements réalisés au cours de celle-ci (J0, J0+42, J0+4,5 mois, J0+7,5mois) ont été soumis à une analyse de confirmation par la méthode ELISA (lecture par densité optique au spectrophotomètre).

C- LE TRAITEMENT : LE VACCIN LEUCOGEN

1- DESCRIPTION

L'essai de thérapie vaccinale a été effectué à l'aide du vaccin Leucogen, vaccin contre la leucose féline produit par génie génétique.

La composition de ce vaccin liquide adjuvé est la suivante : chaque dose de 1 ml contient au minimum 100 μg de la molécule recombinante p45 purifiée.

2- MODALITES D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT

Le traitement a consisté en une dose de 1 ml injectée par voie sous-cutanée avec les précautions d'asepsie habituellement requises, cette administration pouvant avoir lieu à tout âge dès la neuvième semaine et pouvant être effectuée en même temps que d'autres injections vaccinales concernant notamment les valences Typhus, Coryza et Rage.

3- PROTOCOLE DE THERAPIE VACCINALE

Le protocole d'administration du vaccin Leucogen fut le suivant :

- ☛ Une première injection à J0
- ☛ Une seconde injection à J0+21 jours (3 semaines)
- ☛ Une troisième injection à J0+42 jours (6 semaines)

4- ATTRIBUTION DU TRAITEMENT

L'attribution du traitement a été effectuée à J0 dès l'obtention du résultat positif de la deuxième recherche de l'antigénémie p27.

Soixante-neuf chats ont été testés FeLV positifs à J0-3 mois.

Parmi eux, sept ont été gardés comme témoins et cinq virémiques transitoires ont été exclus à J0.

Au total, cinquante-sept chats ont reçu le protocole de thérapie vaccinale. (cf. tableau 8)

5- SURVEILLANCE

La surveillance a consisté en un examen de recherche de l'antigénémie p27 à J0+42 jours, J0+4,5 mois et J0+7,5 mois. Ces trois tests de dépistage ont servi de base à l'élaboration des résultats finaux.

Lorsque les chats n'ont pu être testés à ces périodes, le motif en était précisé (décédé ou perdu de vue).

Tableau 8 : Tableau synoptique du protocole de thérapie vaccinale.

| | J0 - 3 mois | J0 | J0 + 21 jours | J0 + 42 jours | J0 + 4,5 mois | J0 + 7,5 mois |
|-------------------------------|----------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Chats Vaccinés Leucogen | testés | testés | | testés | testés | testés |
| | | vaccinés | vaccinés | vaccinés | | |
| Chats Témoins | testés | testés | | testés | testés | testés |

III- RESULTATS

Les résultats sont présentés dans le tableau 9 ci-dessous.

Sur les 57 sujets virémiques persistants ayant suivi le protocole d'essai, 12 animaux, soit 21%, sont devenus séronégatifs à J0+ 7,5 mois.

Dix chats sont décédés au cours de l'étude, 27 étaient toujours FeLV positifs à J0+7,5 mois et 8 ont été perdus de vue.

Tableau 9 : Résultats de l'essai de thérapie vaccinale. Devenir des chats inclus dans l'essai.

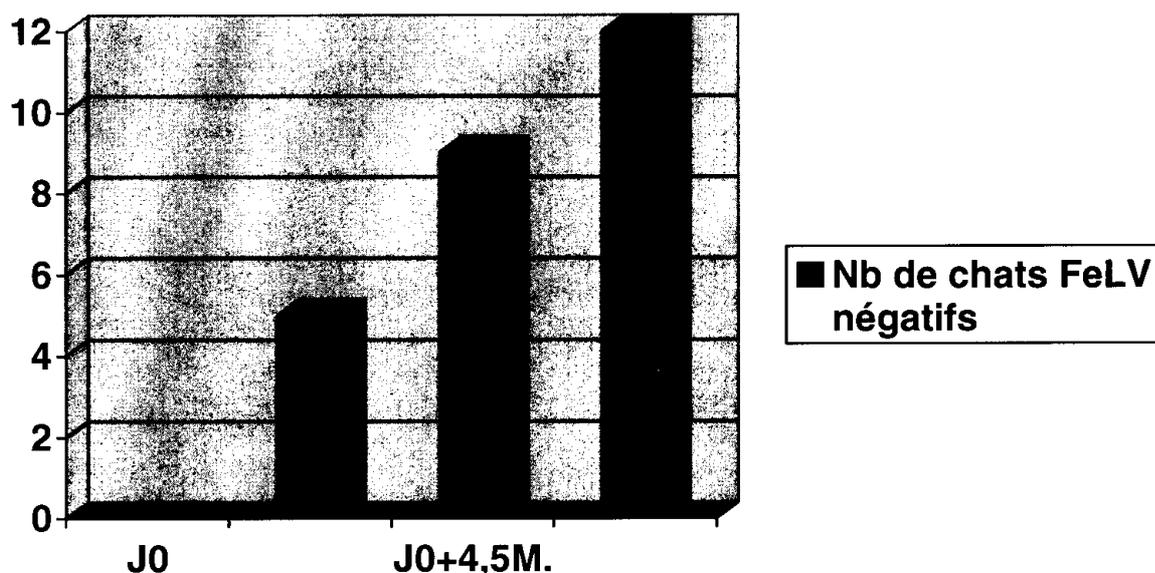
| | J0 V | J0 + 21 jours V | J0 + 42 jours V | J0 + 4,5 mois | J0 + 7,5 mois |
|--------------|---------|--------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Test positif | 57 | - | 49 | 34 | 27 |
| Test négatif | - | - | 5 | 9 | 12 |
| Décédé | - | - | 3 | 10 | 10 |
| Perdu de vue | - | - | - | 4 | 8 |

V = injection vaccinale

Les chats séronégatifs dès J0+ 42 jours et J0+ 4,5 mois l'étaient toujours à J0+ 7,5 mois.

Le nombre de chats séronégatifs a augmenté progressivement au cours de l'essai. (cf. figure 6)

Figure 6 : Nombre de chats présentant un test FeLV négatif au cours de l'essai.



IV- DISCUSSION

Cet essai de thérapie vaccinale, réalisé sur le terrain, dans des cliniques vétérinaires, était à l'origine prévu pour être multicentrique et contrôlé, portant sur deux groupes indépendants, recevant ou ne recevant pas les injections vaccinales.

Malheureusement, le faible nombre de chats témoins n'a pas permis d'établir une comparaison statistiquement significative avec les chats traités. En effet, d'un point de vue éthique, il était difficile pour les praticiens investigateurs de ne pas vacciner un chat virémique persistant sachant qu'en l'absence de traitement efficace, la vaccinothérapie représentait pour les propriétaires le seul espoir de guérison.

Les réalités de la pratique vétérinaire sur le terrain expliquent également le faible nombre d'animaux recrutés pour cet essai.

Ainsi, en pratique courante, la grande majorité des chats sont vaccinés contre la leucose féline lors de leurs premières consultations vaccinales et ce, en l'absence de tout test de dépistage du FeLV, ce dernier représentant un coût supplémentaire que les propriétaires ne sont, bien souvent, pas prêts à supporter.

Si l'on exclut les chats de races appartenant à des éleveurs et/ou participant à des expositions, les chats soumis à un test de dépistage du FeLV sont donc en général des chats présentant des symptômes évocateurs de l'infection par le FeLV ou des chats errants testés pour le FeLV et le FIV avant d'être dirigés vers les centres de protection animale.

Sachant que la politique de ces centres est le plus souvent d'euthanasier les chats errants FeLV ou FIV positifs, le nombre de chats FeLV positifs asymptomatiques amenés à être testés en clinique vétérinaire se retrouve particulièrement faible.

Ces conditions de terrain expliquent que, dans la pratique, les recommandations préalables à l'inclusion dans l'essai n'ont pas été entièrement respectées puisque 38% des sujets présentaient des symptômes, même légers, le jour de leur inclusion dans l'essai.

On peut donc supposer que les résultats auraient pu être meilleurs si l'essai avait réellement été pratiqué sur des animaux asymptomatiques, c'est-à-dire en début d'infection.

Il est à noter également que deux chats qui présentaient de légers symptômes à J0 (stomatite, hyperthermie, abattement) se sont négativés au cours de l'étude.

En conséquence, le taux de séronégativité de 21% peut certes paraître faible mais cela peut sans doute s'expliquer par les circonstances assez peu favorables à la réalisation de cet essai.

De plus, ce résultat se révèle particulièrement intéressant si l'on considère qu'il est traditionnellement reconnu qu'une séronégativité est exceptionnelle chez des chats leucosiques virémiques persistants.

On peut cependant, avec l'avènement de nouvelles techniques de diagnostic plus sensibles et une meilleure connaissance de la pathogénie du FeLV, se demander s'il s'agit réellement d'une négativité ou si le virus est resté quiescent dans la moelle osseuse, ce que seul un prélèvement de moelle osseuse avec analyse PCR aurait pu déterminer. Il existe aussi des animaux non antigénémiques (négatifs en test rapide ELISA) qui sont pourtant positifs en PCR (cette technique permet en effet de détecter le provirus : génome intégré à des cellules hôtes, sans circulation d'antigènes). Certains animaux négatifs ne seraient-ils pas aussi des animaux avec diminution de la charge virale circulante en dessous du seuil de détection des tests (effet du vaccin sur la compétence du système immunitaire) ?

Ce résultat suggère malgré tout que la réponse immunitaire des chats infectés par le FeLV peut être accrue en utilisant des antigènes viraux hautement purifiés, postulat qui est plus que jamais d'actualité dans les recherches menées actuellement en médecine humaine notamment sur le VIH et le cancer.

Les résultats de cette étude préliminaire auraient mérités d'être confirmés par une étude expérimentale contrôlée en laboratoire avec utilisation de deux groupes (dont un groupe témoin) infectés expérimentalement afin d'obtenir un nombre suffisant de chats FeLV positifs asymptomatiques, virémiques persistants.

Cependant, les conditions d'exercice, qui amènent la majorité des praticiens à être confrontés au FeLV uniquement lorsque les symptômes de la maladie sont déjà présents, ont

poussé les scientifiques à travailler préférentiellement sur des molécules et des protocoles thérapeutiques efficaces en phase symptomatique.

C'est ainsi que les recherches se sont focalisées sur l'immunothérapie non spécifique et la mise au point d'un interféron vétérinaire qui, comme nous l'avons vu précédemment, permet d'obtenir de bons résultats sur des chats leucosiques présentant déjà des symptômes. En association avec un traitement symptomatique adapté, l'utilisation de l'interféron vétérinaire permet en effet d'obtenir une nette amélioration de l'état général et une augmentation significative du taux de survie.

Il n'est donc pas inopportun de penser que si la médecine vétérinaire n'était pas soumise à des contingences matérielles (difficultés d'appliquer un traitement au long cours chez le chat), des contraintes économiques (coût des traitements souvent difficile à supporter pour les propriétaires) et des limites éthiques (acharnement thérapeutique inapproprié, risque de contagion à évaluer au plan du risque collectif), les protocoles thérapeutiques utilisés pour lutter contre le FeLV pourraient suivre la même voie que ceux actuellement à l'étude en médecine humaine dans la lutte contre le VIH, à savoir une association des trois types de thérapeutiques spécifiques : antiviraux, immunothérapie spécifique à l'aide d'injections vaccinales afin de stimuler l'immunité spécifique contre le virus en cause et immunothérapie non spécifique à l'aide de cytokines (interleukines ou interférons) afin de supporter le système immunitaire.

D'un point de vue purement scientifique, il serait intéressant de vérifier ce postulat et de réaliser des essais afin de mettre en évidence une efficacité thérapeutique significative de l'utilisation d'un vaccin contre le FeLV en post-exposition comme ce fut le cas pour la rage par exemple.

Cependant, compte-tenu des réalités de la pratique vétérinaire, il semble peu probable que cette voie de recherche soit poursuivie dans les années à venir.

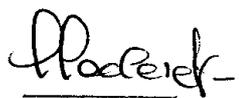
CONCLUSION

La thérapie vaccinale ou immunothérapie spécifique avec des dérivés antigéniques d'agents infectieux fut une stratégie d'appel durant un siècle. Les grands noms de la microbiologie, tels que Pasteur, Koch ou Wright, ont tous estimé que la réponse immunitaire d'un patient infecté pouvait être modulée par des injections vaccinales. Et même si les différentes recherches effectuées n'ont pas toutes fait la preuve de l'efficacité de la thérapie vaccinale, la quête ne fut pas vaine : les pierres angulaires de la microbiologie moderne telles que l'hypersensibilité retardée, l'opsonisation et les antibiotiques furent découvertes au cours de ces recherches.

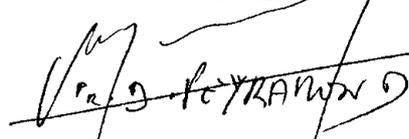
Plus récemment, on a vu naître un regain d'intérêt pour la thérapie vaccinale en tant que stratégie de traitement des maladies infectieuses chroniques telles que la leishmaniose ou l'hépatite B, et l'immunothérapie, spécifique et non spécifique, s'est fait une place de choix dans les nouveaux protocoles de traitement expérimentés dans le cadre de la lutte contre le VIH et le cancer.

C'est ainsi que l'on a envisagé l'utilisation d'injections vaccinales en thérapie de post-exposition chez des chats porteurs chroniques du virus de la leucose féline. Le taux de séronégativation de 21% obtenu lors de cette étude, bien que paraissant faible, s'avère toutefois particulièrement intéressant si l'on considère les conditions de terrain assez peu favorables à la réalisation de cet essai. Ces résultats auraient mérité d'être confirmés par une étude expérimentale contrôlée en laboratoire mais l'arrivée sur le marché du premier interféron vétérinaire et les bons résultats obtenus sur des chats leucosiques en phase symptomatique suggèrent que l'immunothérapie non spécifique, plus adaptée aux conditions d'exercice de la médecine vétérinaire, sera la voie adoptée dans les prochaines années.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**


R. A. LACHERETZ

Le Président de la thèse



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **24 MAI 2007**

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur Jean-Noël BILLY**



**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

LE DIRECTEUR


Stéphane MARTINOT

Annexes

**ANNEXE I : LES INDICATIONS DE LA THERAPIE VACCINALE ANTIRABIQUE
APRES EXPOSITION (OMS, 1996).**

| Catégorie | Nature du contact avec un animal sauvage ou domestique présumé enragé ou dont la rage a été confirmée, ou encore un animal qui ne peut pas être placé en observation | Traitement recommandé |
|------------------|---|---|
| I | Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte | Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue. |
| II | Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations sans saignements Léchage sur peau érodée | Administer le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou, si après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative. |
| III | Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination des muqueuses par la salive (léchage) | Administer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique. Puis, arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou, si après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative. |

Bibliographie

- 1- **ABCARIAN H., SMITH D., SHARON N., (1976)**
The immunotherapy of Anal Condyloma Acuminatum.
Dis. Col. & Rect., **19**:3, 237-244.

- 2- **AGGERBECK H., FENGER C., HERON I., (1995)**
Booster vaccination against diphtheria and tetanus in man. Comparison of calcium phosphate and aluminium hydroxide as adjuvants.
Vaccine, **13**:14, 1366-1374.

- 3- **ALLEN R.-W., (1907)**
The Opsonic Method of Treatment : a short compendium for general practitioners, students and others.
H. K. Lewis, London.

- 4- **AUBERT A., (1994)**
La Leucose féline.
Rec. Méd. Vét., **170**, 683-687.

- 5- **AUBERT A., MAYNARD L. (1986)**
Infection par le virus leucémogène félin en France : résultats d'un sondage sérologique.
Rec. Méd. Vét., **137**:12, 835-838.

- 6- **AUBRY P., ROTIVEL Y., (2001)**
La Rage.
Encycl. Méd. Chir., Maladies infectieuses, 8-065-C-10, 16p.

- 7- **AUGUST J.-R., (1986)**
Feline Infectious Diseases. Part I. Feline Leukemia Virus. Epizootiology and control.
Veterinary Technician, **7**:1, 49-52.

- 8- **AUZIAS-TURENNE J.-A., (1878)**
La syphilisation. Publication de l'œuvre du Docteur Auzias-Turenne : faite par les soins de ses amis.
Librairie Germer, Baillière, Paris, pp 3-5.

- 9- **AUZIAS-TURENNE J.-A., (1878)**
La syphilisation. Publication de l'œuvre du Docteur Auzias-Turenne : faite par les soins de ses amis.
Librairie Germer, Baillière, Paris, pp 269-280.

- 10- **AUZIAS-TURENNE J.-A., (1878)**
La syphilisation. Publication de l'œuvre du Docteur Auzias-Turenne : faite par les soins de ses amis.
Librairie Germer, Baillière, Paris, pp 783-796.

- 11- **AUZIAS-TURENNE J.-A., (1878)**
 La syphilisation. Publication de l'œuvre du Docteur Auzias-Turenne : faite par les soins de ses amis.
 Librairie Germer, Baillière, Paris, pp 841-842.
- 12- **AUZIAS-TURENNE J.-A., (1878)**
 La syphilisation. Publication de l'œuvre du Docteur Auzias-Turenne : faite par les soins de ses amis.
 Librairie Germer, Baillière, Paris, pp 889-891.
- 13- **BECK Y., ZYGRAICH N., VERHOEVEN L., LUTZ H., PASTORET P.-P., (1986)**
 L'incidence de l'infection du chat par le virus de la leucose féline (FeLV) en Belgique.
Ann. Méd. Vét., **130**, 527-530.
- 14- **BEEEMER A.-M., KUTTIN E.-S., PINTO M., (1977)**
 Treatment with antifungal vaccines.
Contrib. Microbiol. Immunol., **4**, 136-146.
- 15- **BERMAN P.-W., VOGT P.-E., GREGORY T., LASKY L.-A., KERN E.-R., (1988)**
 Efficacy of recombinant glycoprotein D subunit vaccines on the development of primary, recurrent and latent genital infections with herpes simplex virus type 2 in guinea pigs.
J. Infect. Dis., **157:5**, 897-902.
- 16- **BERNSTEIN D.-I., HARRISON C.-J., JENSKI L.-J., MYERS M.-G., STANBERRY L.-R., (1991)**
 Cell-mediated immunologic responses and recurrent genital herpes in the guinea pig. Effects of glycoprotein immunotherapy.
J. Immunology, **146:10**, 3571-3577.
- 17- **BOBIN P., (1999)**
 La lèpre.
Encycl. Méd. Chir., Maladies Infectieuses, 8-038-F-10, 17 p.
- 18- **BOON T., CEROTTINI J.-C., VAN DEN EYNDE B., VAN DER BRUGGEN P., VAN PEL A., (1994)**
 Tumor antigens recognized by T lymphocytes.
Ann. Rev. Immunol., **12**, 337-365.
- 19- **BOSCH F.-X., MUNOZ N., DE SANJOSE S., (1997)**
 Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer.
Biomed Pharmacother., **51**, 268-275.
- 20- **BOURDOISEAU G., HUGNET C., PAPIEROK G.-M., LEMESRE J.-L., (2004)**
 La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : essais d'immunothérapie.
Bull. Acad. Vét. Fr., **157:1**, 63-67.

- 21- **BRECHOT C., SOUSSAN P., POL S., PETIT M.-A., BERTHELOT P., KREMSDORF D.,** (1996)
Genetic variability of hepatitis B virus and vaccinothérapie in chronic HBV carriers.
Hepatology, oct. 96, CHU Necker, INSERM.
- 22- **BROTTIER E., GUILLAUME D., GIN H., AUBERTIN J.,** (1983)
Vaccinothérapie non spécifique.
Maladies Infectieuses, **33**:45, 2427-2439.
- 23- **BULLOCH W.,** (1905)
The principles underlying the treatment of bacterial diseases by the inoculation of corresponding vaccines.
Practitioner, **75**, 589-610.
- 24- **BURKE R.-L.,** (1991)
Development of a herpes simplex virus subunit glycoprotein vaccine for prophylactic and therapeutic use.
Rev. Infect. Dis., **13** (suppl. 11), S906-S923.
- 25- **CADEOT L.,** (1995)
Etude expérimentale de l'efficacité de trois vaccins contre la leucose féline.
Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes.
- 26- **CARTER K.-C.,** (1987)
Essays of Robert Koch.
Greenwood Press, New York, pp 179-186.
- 27- **CASTES M., MOROS Z., MARTINEZ A.,** (1989)
Cell-mediated immunity in localized cutaneous leishmaniasis patients before and after treatment with immunotherapy and chemotherapy.
Parasite Immunol., **11**, 211-222.
- 28- **CHABANNE L., ARAGON-JONGH A., PONCE F.,** (2003)
Le chat FeLV positif en phase symptomatique.
Point Vét., **236**, 8-11.
- 29- **CHIDLUNKAR S.-V., DESHMUKH M.-A., KODE J.-A., GANGAL S.-G., DEO M.-G.,** (1997)
Ability of lymphokine-activated killer cells to lyse mycobacteria-infected cells.
Acta leprol., **10**:4, 203-208.
- 30- **CLARCK N.,** (1991)
Efficacy and safety field trials of recombinant DNA vaccine against feline leukemia virus infection.
JAVMA, **199**:10, 1433-1443.

- 31- **COLOMBO M.-P., FORNI G., (1994)**
Cytokine gene transfer in tumor inhibition and tumor therapy : where are we new ?
Immunol. Today, **15**, 48-51.
- 32- **CONVIT J., (1974)**
The Kellersberger Memorial Lecture. Leprosy and leishmaniasis : Similar clinical-immunological pathology.
Ethiop. Med. J., **12**, 187-195.
- 33- **CONVIT J., ARANZAZU N., PINARDI M., ULRICH M., (1979)**
Immunological changes observed in indeterminate and lepromatous leprosy patients and Mitsuda-negative contacts after the inoculation of a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG.
Clin. Exp. Immunol., **36**, 214-220.
- 34- **CONVIT J., ARANZAZU N., ULRICH M., (1982)**
Immunotherapy with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG in different forms of leprosy and in Mitsuda-negative contacts.
Int. J. Leprosy, **50**, 415-424.
- 35- **CONVIT J., ARANZAZU N., ZUNIGA M., (1983)**
Immunotherapy and immunoprophylaxis of leprosy.
Lepr. Rev., (Special issue), 47S-60S.
- 36- **CONVIT J., CASTELLANOS P.-L., ULRICH M., (1989)**
Immunotherapy of localized, intermediate and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis.
J. Infect. Dis., **160**:1, 104-115.
- 37- **CONVIT J., RONDON A., ULRICH M., (1987)**
Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis.
Lancet, **i**, 401-405.
- 38- **COPE Z., (1966)**
Almroth Wright : Founder of Modern Vaccine-Therapy.
Thomas Nelson, London, pp 43-45.
- 39- **COTTER S.-M., (1979)**
Anemia associated with feline leukemia virus infection.
JAVMA, **175**:11, 1191-1194.
- 40- **CRESPEAU F., POUCHELON J.-L., (1982)**
L'infection du chat par le virus leucémogène félin (FeLV).
Rec. Méd. Vét., **158**:9-11, 741-754.
- 41- **DALGLEISH A.-G., (1994)**
Cancer vaccines.
Europ. J. Cancer, **30A**, 1029-1035.

- 42- **DE MARI K., MAYNARD L., SANQUER A., LEBREUX B., EUN H.-M., (2004)**
Therapeutic effects of recombinant feline interferon- ω on Feline Leukemia Virus (FeLV)-infected and FeLV/Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-coinfected symptomatic cats.
J. Vet. Intern. Med., **18**, 477-482.
- 43- **DE MARI K., SANQUER A., (2004)**
Effects of a recombinant feline omega interferon on a population of FeLV and/or FIV infected cats suffering from anemia.
7th International Feline Retrovirus Research Symposium – September 11-15, 2004 – Pisa, Italy.
- 44- **DICK M.-H., (1988)**
Contribution à l'immunologie du virus leucémogène félin et ses applications vaccinales. Etude d'un vaccin recombinant anti-FeLV.
Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes.
- 45- **DOLIGER S., (1999)**
Intérêt de l'immunothérapie chez les chats FeLV et/ou FIV positifs.
L'Action Vétérinaire, **1495**, 8-10.
- 46- **DUBOS R.-J., DUBOS J., (1952)**
The White Plague : Tuberculosis, Man and Society.
Little, Brown, Boston, pp 104-106.
- 47- **EXPERTISE COLLECTIVE INSERM, (1997)**
Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement.
- 48- **FAUCI A.-S., (1991)**
Optimal immunity to HIV. Natural infection, vaccination or both ?
N. Engl. J. Med., **324**:24, 1733-1735.
- 49- **FLEMING A., (1921)**
Vaccine therapy in regard to general practice.
Br. Med. J., (19 February), 255-259.
- 50- **GARRAUD O., LAUNOIS P., (1985)**
Immunologie de la lèpre : de nouvelles perspectives.
Méd. Océan., **26**, 26-27.
- 51- **GARTNER K., AUBERT A., CRONIER J., (1990)**
Protection du chat contre la leucémie féline. Essais d'efficacité du vaccin recombinant LEUCOGEN en deux doses.
PMCAC, **25**:2, 177-184.

- 52- **GIBBS C.-J. Jr, PETERS R., GRAVELL M., JOHNSON B.-K., JENSEN F.-C., CARLO D.-J., SALK J., (1991)**
 Observations after human immunodeficiency virus immunization and challenge of human immunodeficiency virus seropositive and seronegative chimpanzees.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **88**, 3348-3352.
- 53- **GIBIER P., (1891)**
 Experimental research on Professor R. Koch's fluid.
NY. Med. J., 14 March, 303-304.
- 54- **HALL M.-J., KATRAK K., (1986)**
 The quest for a herpes simplex virus vaccine : background and recent developments.
Vaccine, **4**, 138-150.
- 55- **HARDY W.-D. Jr, (1980)**
 Feline leukemia virus diseases. In : Feline leukemia virus : developments in cancer research (Eds Hardy W.-D., Essex M., McClelland A.-J.).
 Vol. 4, New York, Elsevier/ North Holland, pp 3-31.
- 56- **HARDY W.-D. Jr, HESS P.-W., MAC EWEN E.-G., MC CLELLAND A.-J., ZUCKERMAN E.-E., ESSEX M., COTTER S.-M., JARRETT O., (1976)**
 Biology of feline leukemia virus in the natural environment.
Cancer Research, **36**, 582-588.
- 57- **HARDY W.-D. Jr, OLD L.-J., HESS P.-W., ESSEX M., COTTER S., (1973)**
 Horizontal transmission of feline leukaemia virus.
Nature, London, **244**, 266-269.
- 58- **HEKTOEN L., IRONS E.-E., (1929)**
 Vaccine therapy : result of a questionnaire to American physicians.
J. Am. Med. Assoc., **92**, 864-869.
- 59- **HERIPRET L., BEUMONT-MAUVIEL M., (2005)**
 Actualités thérapeutiques sur l'interleukine-2 dans l'infection VIH.
Méd. Mal. Infect. Suppl., **35**:2, S33-S34.
- 60- **HOFMANN-LEHMANN R., HOLZNAGEL E., AUBERT A., OSSENT P., REINACHER M., LUTZ H., (1995)**
 Vaccin recombinant contre le FeLV : protection à long terme et effets sur l'évolution et l'issue d'une infection par le FIV.
Veterinary immunology and immunopathology, **46**, 127-137.
- 61- **IRONS E.-E., (1931)**
 Facts and fallacies concerning foreign protein and vaccine therapy.
J. Am. Med. Assoc., **96**, 1289-1293.

- 62- **JAMESON P., ESSEX M.,** (1983)
Inhibition of feline leukaemia virus replication by human leukocyte interferon.
Antiviral res., **3**, 115-118.
- 63- **JARRET O.,** (1994)
Actualités en vaccination contre la leucose féline.
Premier congrès Européen CNVSPA-FECAVA, 18-19-20 Novembre, Paris, 17-18
- 64- **JARRET O., GANIERE J.-P.,** (1996)
Comparative studies of the efficacy of a recombinant feline leukaemia virus vaccine.
Vet. Rec., **138**, 7-11.
- 65- **JARRET O., MADEWELL B.-R., PACITTI A.-M.,** (1983)
Latent FeLV infection in bone marrow of naturally infected cats.
Proc. 4th Int. FeLV Meet : 74.
- 66- **KAPLAN G., KIESSLING R., TEKLEMARIAM S.,** (1989)
The reconstitution of cell-mediated immunity in the cutaneous lesions of lepromatous leprosy by recombinant interleukin 2.
J. Exp. Med., **169**, 893-907.
- 67- **KENSIL C.-R., NEWMAN M.-J., COUGHLIN R.-T., MARCIANI D.-J.,** (1993)
Novel adjuvants from Quillaja saponaria Molina.
In : *Aids Research Reviews*, Volume 3, Koff W.-C., Wong-Staal F., Kennedy R.-C., Eds Marcel Dekker, New York, pp 379-389.
- 68- **KENSIL C.-R., NEWMAN M.-J., COUGHLIN R.-T., SOLTYSIK S., BEDORE D., RECCHIA J., WU J.-Y., MARCIANI D.-J.,** (1993)
The use of stimulon adjuvant to boost vaccine response.
Vaccine Research, **2:4**, 273-281.
- 69- **KIEHL A.-R., MACY D.-W.,** (1985)
Feline leukemia virus : testing and prophylaxis.
The compendium on continuing education, **7:12**, 1038-1043.
- 70- **KLATZMANN D.,** (Page consultée le 22 novembre 2006)
Rôle et manipulation des lymphocytes T régulateurs en physiopathologie et thérapeutique du cancer, [en ligne].
Adresse URL : <http://www.canceropole-idf.com/content/view/66/79/lang.fr/>
- 71- **KOCH R.,** (1890)
Further announcements about a cure for Tuberculosis.
Dtsch. Med. Wochenschr., 13 November, 1029-1032.(in German)
- 72- **KOCH R.,** (1891)
Continuation of the announcement concerning a cure for Tuberculosis.
Dtsch. Med. Wochenschr., 15 January, 101-102.(in German)

- 73- **KOCH R.**, (1891)
Additional information about tuberculin.
Dtsch. Med. Wochenschr., 22 October, 1189-1192.(in German)
- 74- **LABE E., DUNIM M., LECUYER M., DESNOYERS M.**, (2005)
Suivi d'une famille de chats leucosiques et essai d'un traitement à l'interféron α par voie orale.
Prat. Méd. Chir. Anim. Cie., **40**:4, 169-176.
- 75- **LAFRADO L.-J., DEZZUTTI C.-S., LEWIS M.-G., OLSEN R.-G.**, (1989)
Immunodeficiency in latent feline leukemia virus infections.
Veterinary Immunology and Immunopathology, **21**, 39-46.
- 76- **LAGRANGE PH.**,
Acquisitions récentes en immunologie de la lèpre.
Hôpital Saint-Louis, Paris, Service de Microbiologie.
- 77- **LARUELLE C.**, (1999)
La leucose féline : prévention et traitements palliatifs.
L'Action Vétérinaire, **1495**, 5-7.
- 78- **LEVY Y.**, (2005)
Immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH : objectifs et limites.
Thérapie, **60**:3, 267-269.
- 79- **LEWIS M.-G., LAFRADO L.-J., HAFFER K., GERBER J., SHARPEE R.-L., OLSEN R.-G.**, (1988)
Feline leukemia virus vaccine : new developments.
Veterinary Microbiology, **17**, 297-308.
- 80- **LOIR A.**, (1937)
A l'ombre de Pasteur, la documentation médicale de Pasteur.
Mouvement sanitaire, **14**, 387-392.
- 81- **LUTZ H.**, (1983)
Course of feline leukemia virus infection and its detection by enzyme-linked immunoabsorbant assay and monoclonal antibodies.
Am. J. Vet. Res., **44**:11, 2054-2059.
- 82- **MAC CAW D.-L., BOON G.-D., JERGENS A.-E., KERN M.-R., BOWLES M.-H., JOHNSON J.-C.**, (2001)
Immunomodulation therapy for Feline Leukemia Virus infection.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., **37**, 356-363.
- 83- **MADEWELL B.-R., JARRETT O.**, (1983)
Recovery of feline leukaemia virus from non-viraemic cats.
Vet. Rec., **112**, 339-342.

- 84- **MARCIANI D.-J., KENSIL C.-R., BELTZ G.-A., HUNG C.-H., CRONIER J., AUBERT A., (1991)**
Genetically-engineered subunit vaccine against feline leukaemia virus : protective immune response in cats.
Vaccine, **9**, 89-96.
- 85- **MOENNIG V., (1986)**
La prophylaxie de la leucémie féline.
Ann. Méd. Vét., **130**, 15-22.
- 86- **MORAILLON A., (1988)**
Le chat et le virus leucémogène (FeLV).
Point Vét., **20**, 279-295.
- 87- **NESBURN A.-B., BURKE R.-L., GHIASI H., SLANINA S., BAHRI S., WECHSLER S.-L., (1994)**
Vaccine therapy for ocular herpes simplex virus (HSV) infection : periocular vaccination reduces spontaneous ocular HSV type 1 shedding in latently infected rabbits.
Journal of Virology, **68**:8, 5084-5092.
- 88- **NEWMAN M.-J., WU J.-Y., GARDNER B.-H., MUNROE K.-J., LEOMBRUNO D., RECCHIA J., KENSIL C.-R., COUGHLIN R.-T., (1992)**
Saponin adjuvant induction of ovalbumin-specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte responses.
Journal of Immunology, **148**:8, 2357-2362.
- 89- **OHLMACHER A.-P., (1907)**
A series of medical and surgical affections treated by artificial autoinoculation. According to Wright's theory of opsonins.
J. Am. Med. Assoc., **48**, 571-577.
- 90- **OLD L.-J., (1996)**
Immunotherapy for cancer.
Sci. Am., **275**, 136-143.
- 91- **OMS, (2001)**
Rage, Asie.
REH, **76**, 320-323.
- 92- **OMS, (2002)**
Vaccins antirabiques.
REH, **77**, 109-119.
- 93- **PACITTI A.-M., JARRET O., (1985)**
Duration of the latent state in feline leukaemia virus infections.
Vet. Rec., **117**, 472-474.

- 94- **PARDOLL D.-M.**, (1993)
Cancer vaccines.
Immunol. Today, **14**, 310-316.
- 95- **POL S., DRISS F., CARNOT F., MICHEL M.-L., BERTHELOT P., BRECHOT C.**, (1993)
Efficacité d'une immunothérapie par vaccination contre le virus de l'hépatite B sur la multiplication virale B.
C. R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie/Life sciences, **316**, 688-691.
- 96- **PRATT-JOHNSON J.**, (1922)
The action of vaccines.
Lancet, **2**, 751-756.
- 97- **RADA E.-M., CONVIT J., ULRICH M.**, (1987)
Immunosuppression and cellular immunity reactions in leprosy patients treated with a mixture of Mycobacterium leprae and BCG.
Int. J. Leprosy, **55**:4, 646-650.
- 98- **RANGLES J.-L.**, (1981)
Feline leukaemia virus infection.
Journal of the South African Veterinary Association, **52**:3, 259-265.
- 99- **RAVIKUMAR T.-S., STEELE G.-D. Jr**, (1991)
Modern immunotherapy of cancer.
Adv. Surg., **23**, 41-68.
- 100- **REDFIELD R.-R., BIRX D.-L., KETTER N., TRAMONT E., POLONIS V., DAVIS C., BRUNDAGE J.-F., SMITH G., JOHNSON S., FOWLER A., WIERZBA T., SHAFFERMAN A., VOLVOVITZ F., OSTER C. BURKE D.-S.**, (1991)
A phase I evaluation of the safety and immunogenicity of vaccination with recombinant gp160 in patients with early human immunodeficiency virus infection.
N. Engl. J. Med., **324**:24, 1677-1684.
- 101- **REINACHER M.**, (1987)
Feline leukemia virus-associated enteritis. A condition with features of feline panleukopenia.
Vet. Pathol., **24**, 1-4.
- 102- **ROJKO J.-L., HOOVER E.-A., MATHES L.-E., OLSEN R.-G., SCHALLER J.-P.**, (1979)
Pathogenesis of experimental feline leukaemia virus infection.
J. Natl. Cancer Inst., **63**, 759-768.
- 103- **ROJKO J.-L., HOOVER E.-A., QUACKENBUSH S.-L., OLSEN R.-G.**, (1982)
Reactivation of latent feline leukaemia virus infection.
Nature, **298**, 385-388.

- 104- **ROJKO J.-L., OLSEN R.-G.**, (1984)
The immunobiology of the feline leukaemia virus.
Vet. Immunol. Immunopathol., **6**, 107-165.
- 105- **ROSENBERG S.-A.**, (1992)
The immunotherapy and gene therapy of cancer.
Journal of Clinical Oncology, **10:2**, 180-199.
- 106- **ROTIVEL Y.**, (1997)
La prophylaxie de la rage humaine : traitement après exposition et vaccination avant exposition.
Symposium Vaccinothérapie du 22 novembre 1997, Institut Pasteur, Unité de la Rage.
- 107- **SALK J.**, (1987)
Prospects for the control of AIDS by immunizing seropositive individuals.
Nature, **327**, 473-476.
- 108- **SANSARRICQ H.**, (1995)
La lèpre.
Ellipses, 1 vol., Paris.
- 109- **SCOLARO M., DURHAM R., PIECZENIK G.**, (1991)
Potential molecular competitor for HIV.
Lancet, **i**, 731-732.
- 110- **SCOTT A.-M., CEBON J.**, (1997)
Clinical promise of tumour immunology.
Lancet, 349, SII 19-SII 22.
- 111- **SEMPLE D.**, (1912)
The vaccine treatment of typhoid fever.
J. Vaccine Therapy, **1**, 31-46.
- 112- **SHAW B.**, (1962)
"The Doctor's Dilemma" (1906) with a "Preface on Doctors". Bernard Shaw :
Complete Plays with Prefaces.
Dodd, Mead, New York, Vol 1.
- 113- **STANBERRY L.-R., BURKE R.-L., MYERS M.-G.**, (1988)
Herpes simplex virus glycoprotein treatment of recurrent genital herpes.
J. Infect. Dis., **157:1**, 156-163.
- 114- **STANBERRY L.-R., HARRISON C.-J., BERNSTEIN D.-I., BURKE R.-L., SHUKLA R., OTT G., MYERS M.-G.**, (1989)
Herpes simplex virus glycoprotein immunotherapy of recurrent genital herpes : factors influencing efficacy.
Antiviral Res., **11**, 203-214.

- 115- **TINDLE R.-W.**, (1996)
Human papillomavirus vaccines for cervical cancer.
Curr. Opin. Immunol., **8**, 643-650.
- 116- **VALLERY-RADOT R.**, (1922)
La vie de Pasteur.
Hachette, Paris.
- 117- **WEISS L.**, (2002)
Immunothérapie et infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
Ann. Méd. Interne, **153**:4, 227-236.
- 118- **WHO**, (1997)
Recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against Rabies.
WHO, Division of Emerging and other Communicable Diseases Surveillance and Control. WHO/EMC/ZOO.96.6.
- 119- **WRIGHT A.-E.**, (1902)
Notes on the treatment of furunculosis, sycosis and acne by the inoculation of a Staphylococcus vaccine and generally on the treatment of localized bacterial invasions by therapeutic inoculations of the corresponding bacterial vaccines.
Lancet, **i**, 874-884.
- 120- **WRIGHT A.-E.**, (1910)
Vaccine therapy : its administration, value and limitations.
Proc. R. Soc. Med., **3**, 1-38.
- 121- **WYERS M., PARODI A.-L.**, (1977)
Rôle pathogène chez le chat du virus leucémogène félin.
Rec. Méd. Vét., **153**:7-8, 457-471.
- 122- **WYNN W.-H.**, (1912)
The vaccine treatment of septicemia.
J. Vaccine Therapy, **1**, 239-254.
- 123- **ZENGER E.**, (1992)
An update on FeLV and FIV : the diagnosis, prevention and treatment.
Veterinary Medicine, March 1992, 202-210.

MALAVALLON-CARLIER Armèle - ESSAI DE THERAPIE VACCINALE CHEZ DES CHATS PORTEURS CHRONIQUES ASYMPTOMATIQUES DU VIRUS DE LA LEUCOSE FELINE.

Thèse Vétérinaire : LYON, 2007.

RESUME :

La thérapie vaccinale ou immunothérapie spécifique avec des dérivés antigéniques d'agents infectieux fut une stratégie d'appel durant un siècle. Les grands noms de la microbiologie tels que Pasteur, Koch ou Wright, ont tous estimé que la réponse immunitaire d'un patient infecté pouvait être modulée par des injections vaccinales. Plus récemment, on a vu naître un regain d'intérêt pour la thérapie vaccinale en tant que stratégie de traitement des maladies infectieuses chroniques et dans le cadre de la lutte contre le VIH et le cancer.

L'utilisation d'injections vaccinales en thérapie de post-exposition chez des chats porteurs chroniques du virus de la leucose féline a donné des résultats décevants (taux de séronégativité de 21%) pouvant cependant être en partie expliqués par les conditions de terrain assez peu favorables à la réalisation de cet essai.

L'immunothérapie non spécifique (interféron vétérinaire) apparaît plus adaptée aux conditions d'exercice de la médecine vétérinaire et sera sans doute la voie adoptée dans les années à venir.

MOTS-CLES :

- Thérapie vaccinale / Immunothérapie
- Chat
- FeLV

JURY :

Président : Monsieur le Professeur PEYRAMOND
Premier Assesseur : Monsieur le Professeur LACHERETZ
Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur KODJO

DATE DE SOUTENANCE :

22 Juin 2007

ADRESSE DE L'AUTEUR :

10, allée des Sophoras
34070 Montpellier