

# HERPÈSVIROSES DU CHAT

## FELINE HERPESVIRUS INFECTION

Par Brice REYNOLDS<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 3 novembre 2011)

### RÉSUMÉ

L'herpèsvirus félin de type 1 montre une faible variabilité génomique et antigénique. Il s'agit d'un virus peu résistant dans le milieu extérieur mais capable de persister dans l'organisme infecté à l'état latent. Le phénomène de réactivation virale chez les porteurs latents se produit en particulier dans des conditions favorables à sa dissémination. L'infection aiguë entraîne une inflammation respiratoire et oculaire plutôt sévère. La mortalité est exceptionnelle mais les séquelles de l'infection peuvent être irréversibles. Les lésions aiguës sont nécrotiques et sévères alors que l'infiltration éosinophilique est plus caractéristique des infections subaiguës et chroniques. Le diagnostic est avant tout clinique. La prise en charge des malades est essentiellement non spécifique mais l'amélioration de la connaissance des traitements antiviraux mérite d'être mise à profit. La prophylaxie repose sur la vaccination et la prévention de la dissémination du virus dans les phases de réactivation.

**Mots clés:** herpèsvirus félin, épidémiologie, pathogénie, traitements antiviraux.

### SUMMARY

*Genomic and antigenic variations of feline herpesvirus type 1 (FHV1) are relatively limited. The virus is not particularly resistant in the environment, but it is able to remain latent inside infected organisms. FHV1 tends to reactivate under circumstances propitious to its transmission to new hosts. Acute infections lead to a rather severe upper respiratory and ocular inflammation. Mortality is uncommon but the sequelae of the infection may be irreversible. Acute lesions are necrotic and severe whereas eosinophilic infiltration is generally associated with subacute and chronic forms of the disease. Diagnosis is mainly based on clinical signs. Treatment is predominantly non-specific, but antiviral therapy is gaining more and more attention. Disease control is based on vaccination and prevention of viral spreading from latent carriers during reactivation episodes.*

**Key words:** feline herpesvirus, epidemiology, pathogenesis, antiviral therapy.

### ÉTIOLOGIE

L'herpèsvirus de type 1 (FHV-1) du chat appartient au genre *Varicellovirus*, à la famille des *Herpesviridae* et à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Il s'agit d'un alphaherpesvirus typique à ADN double brin et enveloppe glycoprotéique.

Il est fragile dans le milieu extérieur où il ne semble pas demeurer infectant au-delà de quelques heures dans les conditions les plus favorables (environnement humide). Les parti-

cules virales sont relativement instables au sein des aérosols et sensibles aux effets de tous les désinfectants usuels (Gaskell *et al.* 2007).

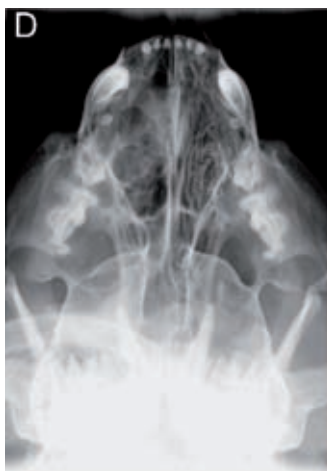
L'ensemble des souches de FHV-1 constitue un groupe génomique et antigénique homogène. Le FHV-1 est capable d'infecter le chat domestique (*Felis silvestris catus*) et d'autres félins (chats sauvages, guépards, lions, pumas). Le tableau clinique de l'infection est relativement univoque chez le chat, bien que sa sévérité puisse varier d'un isolat à l'autre (Gaskell *et al.* 2006).

(1) École nationale vétérinaire de Toulouse, courriel : b.reynolds@envt.fr

## COMMUNICATION

## PATHOGÉNIE

Le virus pénètre dans l'organisme par la muqueuse nasale, orale ou conjonctivale et se multiplie essentiellement dans les portions proximales de l'épithélium respiratoire où la température est propice à sa réplication (Gaskell *et al.* 2007). La virémie est donc exceptionnelle et l'infection systémique est l'apanage des sujets dont la thermorégulation est déficiente (nouveau-nés ou malades en hypothermie) (Chvala-Mannsberger *et al.* 2009). L'effet cytopathogène direct du virus conduit à une nécrose épithéliale multifocale et, dans certains cas, à une ostéolyse des volutes éthmoïdales. Les lésions épithéliales consécutives à un épisode infectieux aigu cicatrisent habituellement en moins de trois semaines mais les lésions osseuses peuvent s'avérer irréversibles (Gaskell *et al.* 2007) (**figure 1**).



**Figure 1** : Radiographie des cavités nasales d'un chat d'un an présenté pour rhinite chronique. Notez les lésions d'ostéolyse des volutes éthmoïdales de la cavité nasale droite. Cette image évoque les séquelles irréversibles d'un épisode aigu d'herpès-virose féline (Cliché Brice Reynolds).

Comme pour d'autres alphaherpèsvirus, les sujets infectés deviennent porteurs latents du virus dans le ganglion trijumeau après avoir surmonté l'épisode aigu (Townsend *et al.* 2004). Dès lors, chaque porteur latent peut connaître des épisodes de réactivation virale spontanés ou, plus fréquemment, consécutifs à un stress (**figure 2**). Dans ce cas, l'épisode est plus typiquement différé d'environ une semaine par rapport à l'événement déclenchant. La réactivation virale s'exprime parfois par un tableau clinique typique d'intensité modérée et s'accompagne toujours d'une ré-excrétion de virus dans les sécrétions nasales et oculaires durant une à deux semaines. Elle est suivie d'une période réfractaire de plusieurs mois peu propice à la survenue d'un nouvel épisode de réactivation virale (Gaskell *et al.* 2006).

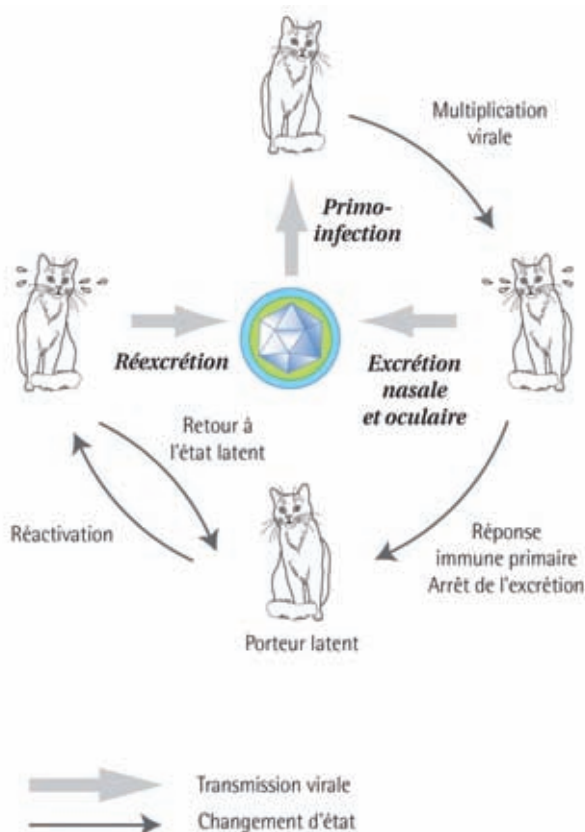
## ÉPIDÉMIOLOGIE

La transmission de l'infection naturelle est horizontale, par contact direct entre un sujet excréteur et un sujet sensible. Les matières virulentes sont en effet constituées par les sécrétions nasales, orales et oculaires des malades lors de l'infection aiguë et des porteurs latents lors des phases de réactivation virale. La capacité du virus à se réactiver lors d'épisodes de stress tels qu'un changement d'environnement ou une lactation constitue indiscutablement un avantage évolutif lui permettant d'être transmis à de nouveaux hôtes sensibles (Gaskell *et al.* 2007). La transmission indirecte par l'intermédiaire de supports contaminés ou des aérosols de particules virales générés lors d'éternuements semble marginale.

## SIGNES CLINIQUES

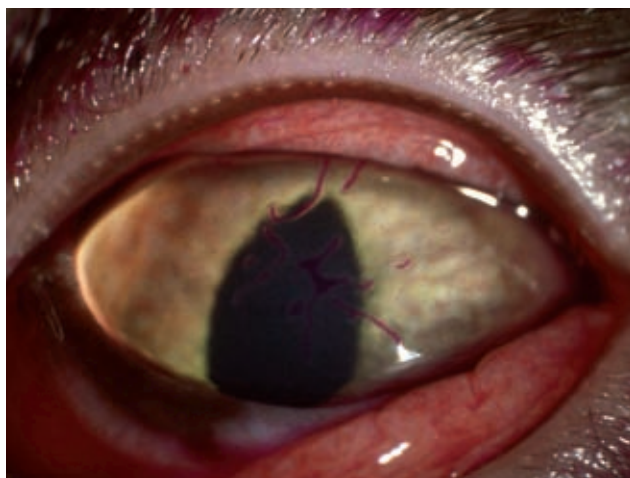
Après une période d'incubation de deux à six jours, l'herpès-virus de type 1 occasionne typiquement une rhinite sévère caractérisée par des éternuements violents et un jetage abondant d'aspect initialement séreux. Les signes généraux (fièvre, abattement, anorexie) sont habituellement marqués. La présence de ptyalisme sans lésion apparente de la muqueuse orale est également évocatrice d'herpès-virose aiguë (Gaskell *et al.* 2006). Une conjonctivite bilatérale marquée (hyperhémie, chemosis, écoulement oculaire séreux abondant) est classiquement associée à l'atteinte respiratoire haute. Les sécrétions oculo-nasales abondantes ont tendance à devenir progressivement muco-purulentes et à former des croûtes autour des narines et au niveau des paupières.

Dans un tel contexte clinique, la mise en évidence d'une kératite ulcéreuse superficielle constitue l'élément d'orientation clinique déterminant dans la suspicion d'une herpès-virose aiguë. En effet, les ulcères dendritiques (**figure 3**) et leur extension sous la forme d'un ulcère dit "en carte de géographie" sont considérés comme pathognomoniques de l'infection aiguë



**Figure 2** : Épidémiologie de l'infection latente par l'herpèsvirus félin de Type 1. Après avoir surmonté l'infection aiguë, le chat devient porteur latent. La réactivation de l'infection peut se produire chez tous les porteurs latents, le plus souvent à la suite d'un épisode de stress. Elle s'accompagne d'une excrétion virale temporaire dans les sécrétions oculo-nasales.

Illustration issue de l'ouvrage: *Virologie clinique du chien et du chat* publié en 2002 aux Éditions du Point Vétérinaire avec l'aimable autorisation de son auteur, le Professeur Étienne Thiry.



**Figure 3 :** Ulcères dendritiques colorés au rose bengale chez un chat. Ce type d'ulcère est pathognomonique d'une herpèsvirose féline (Cliché Alain Régnier).

(Stiles 2003; Gould 2011). Le FHV-1 est également incriminé dans le déterminisme de lésions oculaires chroniques telles que la kératite stromale, le séquestre cornéen, la kératite éosinophilique, l'uvéïte et la kératoconjonctivite sèche, bien que son rôle étiologique ne soit pas formellement établi à l'heure actuelle (Gaskell *et al.* 2007; Gould 2011).

Enfin, le FHV-1 semble être responsable d'une dermatite faciale et nasale ulcéreuse, occasionnellement persistante, et caractérisée, notamment, par une infiltration éosinophilique (Hargis *et al.* 1999; Lee *et al.* 2010).

L'infection aiguë peut laisser des séquelles dont la prise en charge est parfois difficile. Ainsi, une rhinosinusite chronique peut s'installer secondairement à l'ostéolyse des volutes éthmoïdiennes. De même, les complications oculaires (ophtalmie néonatale, symblépharon, kératomalacie, perforations cornéennes et autres affections oculaires chroniques évoquées plus haut) ne sont pas rares.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic se fonde habituellement sur le tableau clinique. L'examen histopathologique ou cytologique des cellules épithéliales, notamment conjonctivales, peut parfois permettre l'observation d'inclusions intranucléaires (Gaskell *et al.* 2006; Lee 2010). En pratique, le virus peut être mis en évidence par amplification de son ADN (réaction de polymérisation en chaîne [PCR]). Cet examen est désormais facilement accessible pour le clinicien. La PCR est pratiquée sur un prélèvement de cellules oropharyngées ou conjonctivales réalisé en utilisant de préférence une cytobrosse. Un résultat positif doit cependant toujours être interprété prudemment en fonction du contexte clinique. En effet, l'excrétion virale intermittente chez les nombreux porteurs latents peut conduire à la mise en évidence fortuite du virus. De même, un résultat négatif ne permet pas d'exclure définitivement la responsabilité du FHV-1 dans les symptômes observés.

## TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des herpèsviroses du chat est essentiellement non spécifique (nursing, modulation des sécrétions oculo-nasales, traitement des surinfections bactériennes, contrôle de l'inflammation et de la douleur, réalimentation assistée). Aucun traitement antiviral n'a été spécifiquement développé pour traiter l'herpèsvirose féline. Toutefois, un certain nombre de molécules utilisées pour traiter l'herpèsvirose humaine (HHV) ont fait l'objet d'études chez le chat. Les traitements antiviraux sont surtout utilisés en application topique lors de kératite herpétique aiguë. Certains traitements systémiques semblent toutefois prometteurs.

### Analogues nucléosidiques ou nucléotidiques

Le FHV-1 est peu sensible *in vitro* à l'aciclovir, molécule de choix pour le traitement de l'HHV. De plus, il possède une faible biodisponibilité par voie orale et une toxicité notable *in vivo*. Sa prodrogue, le valaciclovir, est toxique par voie orale chez le chat et ne doit jamais être utilisée (Nasissé *et al.* 1997; Maggs 2010). L'activité anti-FHV-1 du ganciclovir *in vitro* est bien meilleure que celle de l'aciclovir. Sa toxicité systémique n'a toutefois pas été évaluée chez le chat (Maggs 2010). Le ganciclovir et l'aciclovir sont donc actuellement utilisés dans le traitement local des kératites épithéliales aiguës herpétiques félines (Régnier *et al.* 2010). Ces médicaments virostatiques nécessitent toutefois des applications fréquentes (jusqu'à six fois par jour) qui peuvent poser un problème d'observance. Un collyre à 0,5% de cidofovir appliqué deux fois par jour semble être efficace mais n'est pas disponible sous cette forme actuellement (Fontenelle *et al.* 2008). L'administration de famciclovir par voie orale à la dose de 90 mg toutes les huit heures pendant 21 jours est bien tolérée chez le chat et améliore le score clinique et lésionnel lors d'infection expérimentale (Thomas *et al.* 2011). Son efficacité lors d'infection naturelle semble prometteuse (Malik *et al.* 2009) mais reste à établir par des études contrôlées (Maggs 2010).

### Interférons

L'action anti-FHV-1 de l'interféron (INF)- $\omega$  humain et de l'INF- $\omega$  félin a été documentée *in vitro*. En pratique, seule l'application topique oculaire d'INF seuls ou en association avec un analogue nucléosidique (Weiss 1989, Régnier *et al.* 2010) est préconisée par certains auteurs mais son bénéfice clinique n'est pas démontré (Gould 2011).

### L-lysine

La réplication du FHV-1 est inhibée *in vitro* en présence de lysine en quantité importante, en particulier lorsque le milieu est également dépourvu en arginine. Les études menées *in vivo* ont toutes montré une excellente tolérance. Les résultats sur l'efficacité sont plus hétérogènes et parfois contradictoires. L'administration de L-lysine sous forme de bolus oral pourrait réduire l'intensité de l'excrétion virale lors de portage latent et la sévérité des manifestations cliniques lors de primo-infection

## COMMUNICATION

(traitement préalable à l'infection expérimentale) (Stiles *et al.* 2002; Maggs *et al.* 2003), bien que le bénéfice attendu n'ait pas été confirmé en collectivité (Rees *et al.* 2008). Dans les mêmes conditions, l'utilisation d'aliments fortement enrichis en L-lysine n'a montré aucun intérêt (Maggs *et al.* 2007).

### PROPHYLAXIE

La prévention de l'herpèsvirose féline repose largement sur la vaccination. Les sujets correctement vaccinés sont en effet protégés contre les manifestations les plus sévères de la maladie. La vaccination ne prévient toutefois pas l'infection et le portage latent qui en découle habituellement. Les recommandations vaccinales prévoient systématiquement deux injections à quatre semaines d'intervalle, réalisées à partir de l'âge de huit semaines, puis un rappel annuel. Par la suite, les injections de

rappel devront être pratiquées tous les ans où tous les trois ans en fonction du mode de vie et du risque infectieux. En collectivité féline, notamment en élevage, la persistance d'anticorps d'origine maternelle susceptibles d'interférer avec la vaccination jusqu'à l'âge de 10 semaines et la forte pression infectieuse peuvent imposer d'intensifier le protocole de primovaccination. Les injections vaccinales pourront ainsi être pratiquées toutes les deux semaines entre quatre et 12 semaines (Thiry *et al.* 2009).

Les mesures sanitaires les plus spécifiques sont fondées sur les caractéristiques singulières du FHV-1. Ainsi, une période d'isolement de trois semaines est classiquement préconisée après une période de stress (déplacement, saillie, mise-bas...), du fait du profil de l'excrétion virale lors de réactivation de l'infection (Gaskell *et al.* 2006).

### REMERCIEMENTS

L'auteur remercie le Pr Alain Régnier de l'École nationale vétérinaire de Toulouse pour les clichés photographiques de lésions oculaires d'herpèsvirose féline (figure 3) et le Pr Etienne Thiry de la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège pour son aimable autorisation d'utiliser la figure 2 intitulée "Epidémiologie de l'infection latente par l'Herpès virus félin de Type 1".

### BIBLIOGRAPHIE

- Chvala-Mannsberger, S., Bago, Z., Weissenböck, H. 2009. Occurrence, morphological characterization and antigen localization of feline herpesvirus-induced pneumonia in cats: a retrospective study (2000-2006). *J Comp Pathol.* 141: 163-169.
- Fontenelle, J.P., Powell, C.C., Veir, J.K., Radecki, S.V., Lappin, M.R. 2008. Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats. *Am J Vet Res.* 69: 289-293.
- Gaskell, R.M., Dawson, S., Radford, A. 2006. Feline respiratory disease. In *Infectious diseases of the dog and cat* 3<sup>rd</sup> edition (ed. CE Greene), pp. 145-154. Elsevier, St. Louis.
- Gaskell, R.M., Dawson, S., Radford, A., Thiry, E.. 2007. Feline Herpesvirus. *Vet Res.* 38: 337-354.
- Gould, D. 2011. Feline Herpesvirus-1. *J feline Med Surg.* 13: 333-346.
- Hargis, A.M. & Ginn, P.E. 1999. Feline herpesvirus 1 – associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 29: 1281-1290.
- Lee, M., Bosward, K.L., Norris, J.M. 2010. Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. *J Feline Med Surg.* 12: 72-79.
- Maggs, D.J., Nasissé, M.P., Kass, P.H. 2003. Efficacy of oral supplementation with L-Lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am J Vet Res.* 64: 37-42.
- Maggs, D.J., Sykes, J.E., Clarke, H.E., Yoo, S.H., Kass, P.H., Lappin, M.R., Rogers, Q.R., Waldron, M.K., Fascetti, A.J. 2007. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. *J Feline Med Surg.* 9: 97-108.
- Maggs, D.J. 2010. Antiviral therapy for feline herpesvirus infection. *Vet Clin Small Anim.* 40: 1055-1062.
- Malik, R., Lessels, N.S., Webb, S., Meek, M., Graham, P.G., Vitale, C., Norris, J.M., Power, H. 2009. Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. *J Feline med Surg.* 11: 40-48.
- Nasissé, M.P., Dorman, D.C., Jamison, K.C., Weigler, B.J., Hawkins, E.C., Stevens, J.B. 1997. Effects of valaciclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *Am J Vet Res.* 58: 1141-1144.
- Rees, T.M. & Lubinski, J.L. 2008. Oral supplementation with L-lysine did not prevent upper respiratory infection in a shelter population of cats. *J Feline Med Surg.* 10: 510-513.
- Régnier, A. & Douet, J.Y. 2010. Manifestations oculaires des maladies infectieuses du chat. *Point Vet.* 41: 104-111.
- Stiles, J., Townsend, W.M., Roger, Q.R., Krohne, S.G. 2002. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by herpesvirus in cats. *Am J Vet Res.* 63: 99-103.
- Stiles, J. 2003. Feline herpesvirus. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18: 178-185.
- Thiry, E., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Lloret, A. et al. 2009. Feline herpesvirus infection ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 11: 547-555.
- Thomasy, S.M., Lim, C.C., Reilly, C.M., Kass, P.H., Lappin, M.R., Maggs, D.J. 2011. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1. *Am J Vet Res.* 72: 85-95.
- Townsend, W.M., Stiles, J., Guptill-Yoran, L., Krohne, S.G. 2004. Development of a reverse transcriptase – polymerase chain reaction assay to detect feline herpesvirus-1 latency – associated transcripts in the trigeminal ganglia and cornea of cats that did not have clinical signs of ocular disease. *Am J Vet Res.* 65: 314-319.
- Weiss, R.C. 1989. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *Am J Vet Res.* 50: 1672-1677.