

## L'herpèsvirus félin 1, l'agent de la rhinotrachéite virale féline

COSTES B.<sup>1</sup>, VAN DEN BRANDE A.<sup>1</sup>, THIRY E.<sup>2</sup>, VANDERPLASSCHEN A.<sup>1</sup>

Département des Maladies infectieuses et parasitaires,

<sup>1</sup> Service d'Immunologie-Vaccinologie

<sup>2</sup> Service de Virologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43b, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Prof. Alain Vanderplasschen Email : a.vdplasschen@ulg.ac.be

**RESUME :** Les maladies respiratoires infectieuses connues sous le nom de « coryza » représentent l'un des domaines les plus importants en médecine féline. Les enquêtes épidémiologiques montrent que 80 % des cas sont dus au calicivirus félin et à l'herpèsvirus félin 1 (FeHV-1). Le FeHV-1 est un alphaherpèsvirus très répandu dans la population féline et distribué dans le monde entier. Il est responsable de la rhinotrachéite virale féline. Cette infection peut se présenter sous forme aiguë, chronique ou latente. Elle est caractérisée par un syndrome fébrile accompagné de troubles respiratoires et oculaires aigus dont les plus fréquents sont de la conjonctivite et de la kératite. Les cas graves peuvent évoluer vers la cécité surtout suite aux réactivations virales répétées. Les porteurs latents du virus sont importants d'un point de vue épidémiologique car ils représentent une source majeure d'infection pour les chats indemnes. À l'heure actuelle, aucun vaccin ne permet la prévention de l'infection. Au mieux, les vaccins disponibles permettent de réduire les signes cliniques sans pour autant empêcher l'établissement de la latence et la réactivation. C'est pourquoi, aujourd'hui encore, la rhinotrachéite virale féline reste un problème majeur chez le chat domestique. Dans cette revue, nous présentons les connaissances actuelles sur la rhinotrachéite virale féline et sur son agent étiologique, le FeHV-1.

### INTRODUCTION

Les pathologies respiratoires infectieuses impliquées dans le coryza félin restent, à ce jour, l'un des domaines les plus importants en médecine féline. Trois agents infectieux en sont les principaux responsables : l'herpèsvirus félin 1 (FeHV-1), l'agent de la rhinotrachéite virale féline ; le calicivirus félin, l'agent de la calicivirose féline et la bactérie *Chlamydia felis* responsable de la chlamydiose (Thiry, 2002).

Le FeHV-1 est un virus distribué dans le monde entier (Crandell, 1973). Il a été isolé pour la première fois en 1957 par Crandell et Maurer aux États-Unis chez un jeune chat présentant un syndrome aigu des voies respiratoires antérieures

(Crandell, 1958). Ce syndrome fut appelé rhinotrachéite virale féline dès 1959 (Crandell et Despeaux, 1959). En 1973, le comité international de taxonomie des virus classa le FeHV-1 dans la famille des *Herpesviridae*, la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* (Roizman *et al.*, 1981). Le FeHV-1 est le seul herpèsvirus de chat décrit à ce jour.

La rhinotrachéite virale féline est la manifestation clinique la plus fréquente des infections à FeHV-1. Cette maladie est très répandue chez le chat domestique et dans une moindre mesure chez les félinidés sauvages (Thompson *et al.*, 1971 ; Evermann, 1993 ; Spencer, 1993 ; Paul-Murphy *et al.*, 1994 ; Hofmann-Lehmann *et al.*,

1996 ; Daniels *et al.*, 1999 ; Van Vuuren *et al.*, 1999 ; Ostrowski *et al.*, 2003 ; Munson *et al.*, 2004). Sa morbidité est élevée puisque 70 % des chats adultes sont séropositifs et ont donc subi une infection par le FeHV-1. La mortalité, quant à elle, reste faible chez le chat adulte mais peut atteindre 70 % chez les chatons ou les chats adultes immunodéprimés (Thiry, 2002 ; Stiles, 2003). La maladie se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome aigu et fébrile des voies respiratoires antérieures et des yeux. Les signes cliniques classiques comprennent de l'abattement, de l'inappétence, de l'éternuement et un abondant jetage nasal et oculaire (Thiry, 2002). La primo-infection donne lieu dans un

grand pourcentage des cas à de la conjonctivite et de la kératite pouvant évoluer vers la chronicité et la cécité. Toutefois, les manifestations oculaires les plus sévères sont observées après réactivation de l'état latent (Stiles, 2003).

Depuis son premier isolement, le FeHV-1 n'a fait l'objet que d'un nombre assez restreint d'études. Ainsi, l'analyse de son génome reste à ce jour fragmentaire avec seulement 31 gènes identifiés et séquencés du moins en partie. Le but de cet article est de présenter les données connues à ce jour sur le FeHV-1, son cycle biologique *in vitro* et *in vivo*, ainsi que les aspects cliniques associés à la rhinotrachéite virale féline.

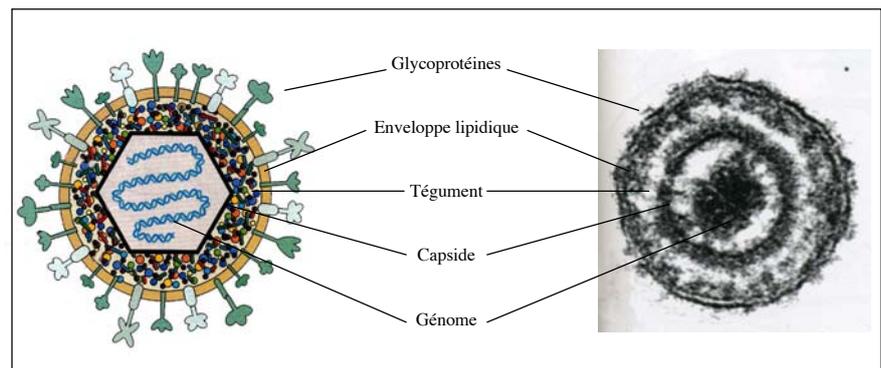
### L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1 POSSÈDE LA MORPHOLOGIE TYPIQUE DES HERPÈSVIRUS

Le FeHV-1 appartient à la famille des *Herpesviridae* (Roizman, 2001a). Cette famille regroupe plus de 120 virus à ADN de grande taille présentant des caractéristiques structurales communes (figure 1) (Ackermann, 2004). Ainsi, les herpesvirus sont composés d'un « core » contenant une molécule d'ADN double brin linéaire ainsi que quelques molécules d'ARN (Bresnahan et Shenk, 2000). Ce « core » est entouré d'une nucléocapside de symétrie icosaédrique d'environ 100 nm de diamètre composée de 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères). La nucléocapside est entourée à son tour d'un tégument contenant des protéines ayant notamment des propriétés régulatrices lors de la transcription. Ce tégument est enfin entouré d'une enveloppe dans laquelle sont insérées les glycoprotéines virales responsables des interactions avec la cellule hôte. Cette enveloppe virale peut présenter des variations de forme et de taille (Crandell, 1973 ; Maeda *et al.*, 1998). La particule virale mature apparaît sphérique et présente chez le FeHV-1 un diamètre de 120 à 180 nm (Crandell, 1973 ; Maeda *et al.*, 1998).

### L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1 APPARTIENT À LA SOUS-FAMILLE DES ALPHAHERPESVIRINAE, GENRE VARICELLOVIRUS

Le FeHV-1 a été classé dès 1973 au sein du genre *varicellovirus* des

**Figure 1 :** Morphologie des herpesvirus. Représentation schématique et photographie en microscopie électronique à contraste négatif d'une particule d'herpesvirus (adapté de Flint *et al.*, 2004).



*Alphaherpesvirinae* (Roizman *et al.*, 1981). Ces derniers se caractérisent généralement par (i) un spectre d'hôtes large ; (ii) un cycle de multiplication court ; (iii) une croissance rapide en culture cellulaire ; (iv) la lyse des cellules infectées ; (v) la capacité de se maintenir à l'état latent, principalement mais pas exclusivement, dans les ganglions sensoriels (Roizman, 2001a). Le FeHV-1 possède l'ensemble de ces propriétés biologiques à l'exception du spectre d'hôte qui est restreint *in vitro* aux cellules d'origine féline et *in vivo* aux membres de la famille des félidés. La sous-famille des *Alphaherpesvirinae* est subdivisée en quatre genres : *simplexvirus*, *varicellovirus*, *mardivirus* et *iltovirus*. Le genre *simplexvirus* comprend entre autres les herpesvirus humains 1 et 2 (HHV-1 et HHV-2) alors que le genre *varicellovirus* comprend notamment le virus de la varicelle et du zona (VZV), le virus de la maladie d'Aujeszky (SuHV-1), l'herpesvirus bovin 1 (BoHV-1), l'herpesvirus de phoque 1 (PhHV-1), l'herpesvirus canin 1 (CaHV-1) et le FeHV-1. Des réactions sérologiques croisées ont été identifiées entre ces trois derniers virus (Limcumpao *et al.*, 1991 ; Martina *et al.*, 2001).

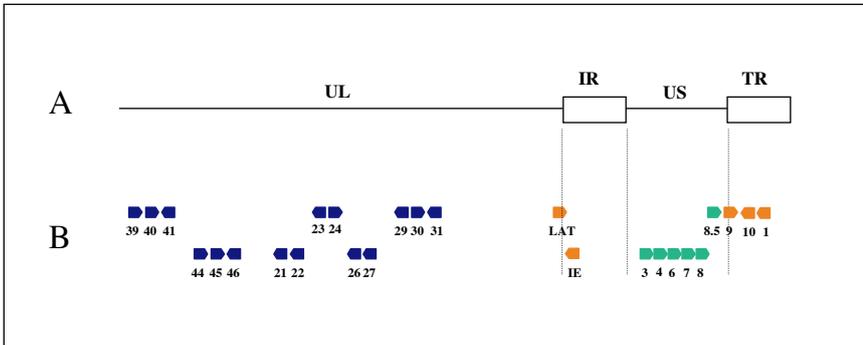
### LE GÉNOME DE L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1

La structure physique du génome du FeHV-1 a été déterminée pour la première fois en 1986 par Rota (Rota *et al.*, 1986). Le génome a une taille de 134 kb et présente une structure de type D selon la classification de Roizman (Roizman, 2001a). Cette structure consiste en deux régions uniques, longue (UL) de 103 kb et

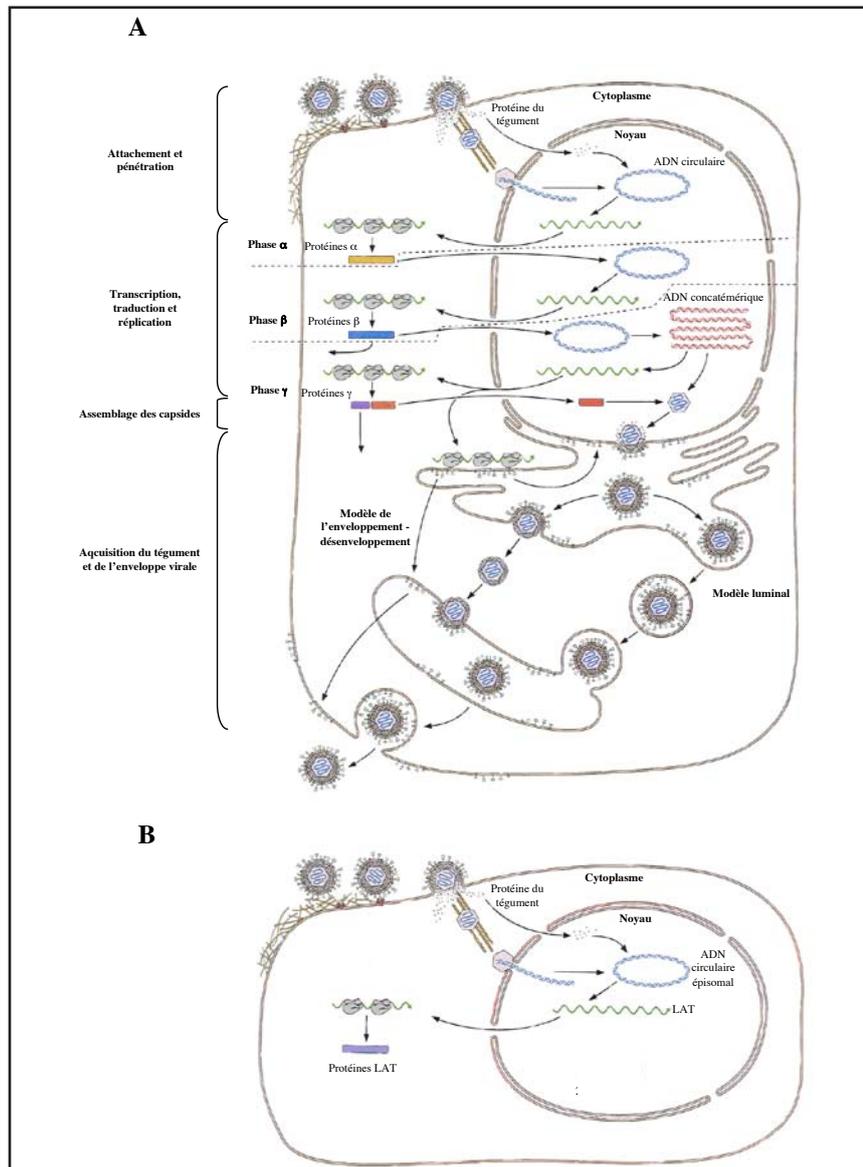
courte (US) de 8 kb, séparées par deux segments répétés inversés (IR et TR) de 11 kb chacun (figure 2A). Conformément à cette structure, la région US peut se présenter sous deux orientations différentes par rapport à l'UL, entraînant l'existence de deux formes isomériques du génome. Ces isomères génomiques se trouvent en quantité équimolaire dans les populations de virus (Rota *et al.*, 1986). Les IR et TR quant à elles, consistent en une même séquence orientée en sens inverse l'une par rapport à l'autre. À l'intérieur de celle-ci, la localisation génique semble différer entre les alphaherpesvirus suggérant que les IR et TR sont des structures dynamiques et que leur expansion ou contraction au cours de l'évolution des alphaherpesvirus a contribué à la variabilité de taille et du contenu génétique du génome (Davison et McGeoch, 1986). Le contenu global du génome en nucléotides G+C est relativement faible et est de l'ordre de 50 % (Maeda *et al.*, 1998).

La coalescence observée entre les souches de FeHV-1 est très faible. Cette homogénéité génomique fut découverte par Herrmann en 1984 et fut confirmée 6 ans plus tard par Grail (Herrmann, 1984 ; Grail et Harbour, 1990). Ils analysèrent par restriction enzymatique plusieurs dizaines d'isolats cliniques provenant de différents pays. Ces analyses révélèrent seulement quelques variations mineures au niveau des tailles de quelques rares fragments de restriction. Cependant, depuis plusieurs années, plusieurs exemples d'hétérogénéité génomique ont été décrits. Ainsi, en 1992, deux régions hétérogènes ont été découvertes et permirent d'identifier pour la première fois 3 génotypes au sein

**Figure 2:** Organisation du génome du FeHV-1. A. Le génome du FeHV-1 présente une structure de type D consistant en une région longue unique (UL) et une région courte unique (US) flanquée de 2 segments répétés inversés interne (IR) et terminal (TR). B. Représentation schématique des ORFs connues et localisées chez le FeHV-1. Les flèches bleues représentent les ORFs codées par l'UL, les flèches vertes représentent les ORFs codées par l'US et les flèches oranges représentent les ORFs codées par les IR ou TR en tout ou en partie (Adapté de Gaskell et Willoughby, 1999).



**Figure 3 :** Cycle de multiplication des herpesvirus. A. Infection productive. B. Etablissement de l'infection latente (Adapté de Flint et al., 2004).



des différentes souches du FeHV-1 : le génotype majeur C7301, le génotype mineur C7805 et le génotype de la souche atténuée vaccinale F2 (Horimoto *et al.*, 1992 ; Maeda *et al.*, 1995). Ces 3 génotypes se différencient par l'absence d'un site de restriction *Mlu*I localisé dans l'US7 pour les souches de type F2 et dans l'UL5 pour les souches de type C7805 (Maeda *et al.*, 1995). Il a été démontré que ces mutations n'entraînent aucune modification du produit d'expression concerné (Maeda *et al.*, 1995). Cette caractéristique génomique a permis d'identifier pour la première fois un marqueur vaccinal pouvant différencier les individus vaccinés par la souche F2 de ceux infectés par des souches sauvages. Récemment, deux nouveaux exemples d'hétérogénéité ont été identifiés au sein du génome du FeHV-1. D'une part, deux souches présentent des réarrangements génétiques au sein du gène UL44 codant pour gC (Hamano *et al.*, 2004). D'autre part, une mutation dans le gène UL17 a été identifiée chez différentes souches du FeHV-1 prélevées de territoires distincts au Japon (Hamano *et al.*, 2005). Cette mutation a permis d'identifier pour la première fois un marqueur génétique permettant une différenciation géographique entre différentes souches du FeHV-1. Ces deux dernières observations remettent en question l'idée généralement acceptée selon laquelle les isolats de FeHV-1 seraient uniformes tant au niveau de leur structure génomique qu'au niveau de leur virulence. Ainsi, il semblerait que les nouveaux isolats présentent une variabilité génomique et une virulence plus hétérogène que les souches décrites précédemment. À titre d'exemple, une étude récente a mis en évidence deux nouvelles souches de FeHV-1 plus virulentes *in vivo* que la souche de référence (Hamano *et al.*, 2003). Quoi qu'il en soit, la faible coalescence observée entre le génome des souches de FeHV-1 s'illustre au niveau antigénique puisqu'à ce jour, un seul sérotype du FeHV-1 a été identifié (Povey, 1979 ; Gaskell et Willoughby, 1999).

Jusqu'à ce jour 31 cadres ouverts de lecture (ORF, *Open Reading Frame*) ont été identifiés et parmi ceux-ci 26 ont été localisés au sein du génome : 15 dans l'UL, 6 dans l'US et 5 dans les IR ou TR en totalité ou en partie (figure 2B). Ils ont été désignés selon leur homologie avec les ORFs

de l'HHV-1, le prototype de la sous-famille des alphaherpèsvirus. Les seules exceptions concernent l'UL45 et l'US8.5 qui, bien que portant le même nom que chez HHV-1, n'ont pas d'homologie de séquence et semblent donc être spécifiques au FeHV-1 (Willemse *et al.*, 1995). Leurs noms ont été donnés par rapport à leur homologie fonctionnelle et non séquentielle avec leur équivalent chez HHV-1. La majorité des gènes situés dans l'US ont été identifiés, *in vitro*, comme étant non essentiels à la réplication du virus. La seule exception concerne l'US6 codant pour la glycoprotéine D qui est essentielle (Maeda *et al.*, 1998). Au niveau de l'US, les ORFs US4 (gG), US6 (gD), US7 (gI) et US8 (gE) forment un groupe de gènes conservés avec de faibles variations entre les différents alphaherpèsvirus. De plus, deux groupes de transcrits coterminaux (transcrits possédant un même signal de polyadénylation) ont été identifiés : US6-US7 et les transcrits chevauchants US8-US8.5-US9 (Willemse *et al.*, 1995 ; Demmin *et al.*, 2001). Cette situation est similaire à celle observée dans l'US de l'HHV-1 sauf que chez le FeHV-1, l'US8.5 et l'US9 ont chacun leur signal de polyadénylation pouvant stopper la transcription (Rixon et McGeoch, 1985). Chez HHV-1 et SuHV-1 un troisième groupe de transcrit coterminaux existe : US3-US4. Il est fort probable que cette situation soit identique chez le FeHV-1 (Willemse *et al.*, 1995 ; Demmin *et al.*, 2001). Parmi les 31 ORFs identifiés, 19 seulement ont été caractérisés quant à leur produit d'expression et peu d'informations sont à ce jour disponibles à propos de la fonction de ceux-ci (tableau I).

## MULTIPLICATION DE L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1 *IN VITRO*

Peu d'informations sont disponibles à propos du cycle de multiplication du FeHV-1. Il est toutefois comparable à celui de l'HHV-1, le prototype de la sous-famille des alphaherpèsvirus, et sera donc décrit dans le cadre général des herpèsvirus tout en mentionnant les quelques particularités connues pour le FeHV-1. Les herpèsvirus peuvent établir deux types d'infection: l'infection dite productive ou lytique et l'infection latente (figure 3).

### A. L'infection productive ou lytique

La première étape de l'infection productive consiste en l'attachement du virion à la surface cellulaire. Il met en jeu des interactions entre une ou plusieurs glycoprotéines de l'enveloppe virale et un ou plusieurs récepteurs cellulaires. L'attachement est d'abord de faible affinité impliquant les glycoprotéines gC et gB et des protéoglycans cellulaires tels que les héparans sulfates (Spear, 2004). Un attachement de haute affinité survient ensuite et implique la glycoprotéine gD et des récepteurs cellulaires spécifiques (Spear, 2004). Ces derniers ont été récemment identifiés pour les alphaherpèsvirus et ont été répartis en trois classes : la première concerne un membre de la famille des récepteurs au TNF (*Tumor Necrosis Factor*), la seconde contient des protéines appartenant à la superfamille des immunoglobulines et la troisième comprend des sites spécifiques sur les chaînes d'héparans sulfates (Spear, 2004). Chez le FeHV-1, l'attachement viral implique la gC et les héparans sulfates présents à la surface de la quasi totalité des cellules (Maeda *et al.*, 1997a ; Maeda *et al.*, 1998). La gD du FeHV-1 est une hémagglutinine et à ce titre, elle peut se lier aux groupes acides sialiques présents aux extrémités des glycoprotéines et glycolipides de la surface cellulaire (Maeda *et al.*, 1994 ; Maeda *et al.*, 1998). De plus, la propriété hémagglutinante de gD semble être restreinte aux globules rouges de son hôte par opposition à beaucoup d'herpèsvirus qui agglutinent également les globules rouges d'autres espèces. Il a donc été postulé que gD pourrait être le facteur déterminant le spectre d'hôte étroit du FeHV-1 au niveau du récepteur cellulaire (Maeda *et al.*, 1997b ; Maeda *et al.*, 1998).

L'interaction de la gD avec ses récepteurs cellulaires entraîne la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique et la pénétration du virus. Chez les alphaherpèsvirus, cette étape requiert en plus de gD, l'intervention de gB et de l'hétérodimère gH-gL (Spear, 2004). Suite à la fusion, la nucléocapside et les protéines du tégment sont libérées dans le cytoplasme où la nucléocapside s'attache aux microtubules pour être transportée vers le noyau (Sodeik *et al.*, 1997). Certaines protéines du tégment peuvent aussi être transportées vers le noyau où elles activent la

transcription du génome viral et réprimement la synthèse des protéines cellulaires. La nucléocapside délivre son ADN dans le noyau au niveau d'un pore nucléaire. Dès son entrée dans le noyau, l'ADN viral se circularise en l'absence de toute synthèse protéique virale (Garber *et al.*, 1993). Cette observation suggère un mécanisme de circularisation sous la dépendance de protéines cellulaires et/ou de protéines virales de structure (Poffenberger et Roizman, 1985). La transcription de l'ADN viral débute ensuite dans le noyau.

La transcription des gènes viraux se déroule en trois phases successives strictement contrôlées dans le temps : la phase  $\alpha$  ou précoce-immédiate, la phase  $\beta$  ou précoce et la phase  $\gamma$  ou tardive (Roizman, 2001b). La transcription des gènes  $\alpha$ , réalisée par l'ARN polymérase II cellulaire, est activée par des protéines du tégment interagissant avec des facteurs transcriptionnels cellulaires. Les gènes  $\alpha$  codent essentiellement pour des protéines de régulation. Une fois traduite dans le cytoplasme, ces protéines  $\alpha$  vont être importées dans le noyau où en plus d'exercer un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression, elles vont activer l'expression des gènes  $\beta$  et  $\gamma$ . Les gènes  $\beta$  atteignent leur pic d'expression dans les quatre à huit heures suivant l'infection. Ils codent essentiellement pour des protéines à activité enzymatique impliquées dans le métabolisme nucléotidique et la réplication de l'ADN viral. Les protéines  $\beta$  exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression et vont à leur tour activer l'expression des gènes  $\gamma$  dont le pic d'expression n'est atteint qu'une fois la réplication de l'ADN viral entamée. Les gènes  $\gamma$ 1 ou tardifs partiels peuvent s'exprimer avant la réplication de l'ADN viral alors que les gènes  $\gamma$ 2 ou tardifs réels ont leur expression dépendante de la réplication de l'ADN viral. Les gènes tardifs codent pour les protéines de structure du virus composant la capsid, le tégment et l'enveloppe et exercent un rétrocontrôle négatif sur l'expression des gènes  $\alpha$  et  $\beta$ . Les protéines de capsid, une fois synthétisées, se dirigent vers le noyau de la cellule pour s'y assembler et encapsider l'ADN génomique néoformé.

La réplication de l'ADN viral circularisé débute au niveau des origines de réplication. Elle se déroule selon le mécanisme des « cercles roulants »

**Tableau I : Gènes connus du FeHV-1**

ORFs	Numéro d'accèsion à la banque de données <sup>a</sup>	Protéines <sup>b</sup>	Caractéristiques connues chez le FeHV-1 <sup>c</sup>	Références <sup>d</sup>
UL0	AF022391	ICP0	NI	NP
UL1	AF022391	gL	NI	NP
UL2	AF022391	dUTPase	NI	NP
UL16	AB112595	NI	NI	Hamano <i>et al.</i> , 2005
UL17	AB112595	NI	NI	Hamano <i>et al.</i> , 2005
UL21	S64566	NI	NI	Maeda <i>et al.</i> , 1993
UL22	S64566	gH	NI	Maeda <i>et al.</i> , 1993
UL23	M26660	Thymidine Kinase	Non essentielle <i>in vitro</i> Facteur de virulence	Nunberg <i>et al.</i> , 1989 Cole <i>et al.</i> , 1990 Yokoyama <i>et al.</i> , 1996
UL24	M26660	NI	NI	Nunberg <i>et al.</i> , 1989
UL26	S66371	ICP18.5	NI	Spatz et Maes, 1993
UL27	S49775	gB	Liaison aux sulfates d'héparan de la membrane cellulaire: rôle dans l'attachement du virus ?	Maeda <i>et al.</i> , 1992 Maeda <i>et al.</i> , 1997
UL29	AJ224971	NI	NI	NP
UL30	AJ224971	ADN polymérase	NI	NP
UL31	AJ224971	NI	NI	NP
UL39	AJ006454	Ribonucléotide réductase 1	NI	Willoughby <i>et al.</i> , 1997
UL40	AJ006454	Ribonucléotide réductase 2	NI	Willoughby <i>et al.</i> , 1997
UL41	AJ006454	Host shut off factor	NI	Willoughby <i>et al.</i> , 1997
UL44	D86616	gC	Liaison aux sulfates d'héparan de la membrane cellulaire: rôle dans l'attachement primaire du virus Hémagglutinine pour les globules rouges de souris	Maeda <i>et al.</i> , 1997 Maeda <i>et al.</i> , 1998
UL45 (ORF2)	D14563	NI	Non essentielle <i>in vitro</i> Facteur de virulence	Willemse <i>et al.</i> , 1994
UL46	D14563	NI	NI	Willemse <i>et al.</i> , 1994
US1	D42113	NI	NI	Willemse <i>et al.</i> , 1995
US3	S72415	Protéinase K	NI	Spatz <i>et al.</i> , 1994
US4	S72415	gG	Protéine de liaison soluble à chimiokine (CKBP)	Spatz <i>et al.</i> , 1994 Costes <i>et al.</i> , 2005 Costes <i>et al.</i> , 2006
US6	D30767	gD	Hémagglutinine pour les globules rouges de chat Facteur déterminant le spectre d'hôte étroit du FeHV-1: rôle dans l'attachement aux récepteurs cellulaires?	Maeda <i>et al.</i> , 1994 Maeda <i>et al.</i> , 1997 Maeda <i>et al.</i> , 1998
US7	S72415	gI	Complexe avec gE Non essentielle <i>in vitro</i> Facteur de virulence Transmission entre cellules	Spatz <i>et al.</i> , 1994 Sussman <i>et al.</i> , 1995 Mijnes <i>et al.</i> , 1996 Kruger <i>et al.</i> , 1996
US8	S72415	gE	Complexe avec gI nécessaire pour son transport intracellulaire Non essentielle <i>in vitro</i> Facteur de virulence Transmission entre cellules	Spatz <i>et al.</i> , 1994 Sussman <i>et al.</i> , 1995 Mijnes <i>et al.</i> , 1996 Kruger <i>et al.</i> , 1996
US8.5	D42113	NI	Non essentielle <i>in vitro</i> Protéine nucléaire	Willemse <i>et al.</i> , 1995
US9	D42113	NI	NI	Willemse <i>et al.</i> , 1995
US10	D42113	NI	NI	Willemse <i>et al.</i> , 1995
IE	D30766	ICP4	NI	Kawaguchi <i>et al.</i> , 1994
LAT		LAT	NI	Ohmura <i>et al.</i> , 1993

*a* La banque de donnée est la Genbank - *b* NI : protéine non identifiée - *c* NI : caractéristique non identifiée - *d* NP : non publié

(Roizman, 2001b). Selon ce mécanisme, la réplication donne naissance à des structures intermédiaires de haut poids moléculaire appelés concatémères. Les concatémères sont de longues molécules d'ADN constituées de plusieurs unités génomiques liées bout à bout de façon covalente. Ils sont clivés par une activité endonucléasique en unités génomiques simples pendant l'encapsidation de l'ADN viral et sont intégrés dans des capsides néoformées selon un mécanisme d'encapsidation appelé « *headful* ». Les nucléocapsides néoformés sont alors transportés vers la périphérie nucléaire. Leur trajet au travers de la barrière nucléocytoplasmique ainsi que l'acquisition du tégment et de l'enveloppe ne sont pas encore complètement élucidés. À ce jour, trois modèles ont été décrits.

Dans le premier modèle (modèle luminal), les capsides contenant l'ADN bourgeonnent à la face interne de la membrane nucléaire puis migrent dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE), acquérant de ce fait une enveloppe supposée contenir les précurseurs des protéines d'enveloppe virale. Les virions enveloppés présents dans la lumière du RE sont, soit incorporés dans une vésicule de transport et délivrés aux compartiments golgiens (théorie vésiculaire), soit gagnent l'appareil de Golgi *via* des connections entre celui-ci et le RE (théorie intra-cisternale). Quoiqu'il en soit, selon ce modèle luminal, les protéines virales d'enveloppe seraient modifiées à la surface des virions. Les virions enveloppés sont enfin relargués par exocytose (Johnson et Spear, 1982).

Dans le deuxième modèle (modèle de l'enveloppement-désenveloppement), les virions enveloppés présents dans l'espace périnucléaire fusionnent avec la membrane nucléaire externe relarguant de ce fait des capsides libres dans le cytoplasme. Celles-ci bourgeonnent ensuite dans des vésicules golgiennes aux dépens desquelles se fait l'enveloppement définitif (Granzow *et al.*, 2001).

Enfin, récemment, il a été démontré pour le BoHV-1 et l'HHV-1 que les capsides (Leuzinger *et al.*, 2005 ; Wild *et al.*, 2005) présentes au sein du noyau, pouvaient gagner le cytoplasme *via* des pores nucléaires préalablement élargis. Ces capsides libres dans le cytoplasme bourgeonneraient au sein de vésicules golgiennes puis, comme pour les deux précédents modèles, les virions enveloppés seraient relargués à la surface cellulaire.

## B. L'infection latente

La latence est observée chez tous les herpèsvirus. Elle consiste au maintien de l'information génétique du virus au sein du noyau cellulaire sous forme d'un épisome circulaire en l'absence de multiplication virale. L'initiation de l'infection latente se déroule comme le début de l'infection lytique mis à part que la transcription des gènes viraux est sévèrement réduite. La manière dont la cascade de transcription normale est bloquée ou réduite reste un sujet de recherche et de débats. Chez les alphaherpèsvirus, comme le FeHV-1, une unité de transcription précoce-immédiate, présente en deux copies et spécifiques de l'état latent est transcrite. Elle produit de manière stable et abondante une famille d'ARN appelés LATs (*latency-associated transcripts*). Leur rôle précis dans l'établissement et le maintien de la latence ainsi qu'au niveau de la réactivation reste encore sujet à discussion. L'état de latence peut être interrompu à la suite de stimuli exogènes. Les changements dans la physiologie cellulaire permettent alors à l'infection lytique de redémarrer. Le génome viral est transcrit plus efficacement et est répliqué afin que de nouveaux virions soient produits.

## L'HERPESVIRUS FÉLIN 1 PRÉSENTE UN SPECTRE D'HÔTE ÉTROIT ET A POUR RÉSERVOIR NATUREL LE CHAT DOMESTIQUE

L'infection par le FeHV-1 est restreinte, *in vivo*, aux membres de la famille des félidés. L'hôte principal est le chat domestique. Cependant, le virus a également été isolé de félidés sauvages (Thompson *et al.*, 1971 ; Evermann, 1993 ; Spencer, 1993 ; Paul-Murphy *et al.*, 1994 ; Hofmann-Lehmann *et al.*, 1996 ; Daniels *et al.*, 1999 ; Van Vuuren *et al.*, 1999 ; Ostrowski *et al.*, 2003 ; Munson *et al.*, 2004). Un herpèsvirus similaire au FeHV-1 et distinct de CaHV-1 a été isolé chez des chiens atteints de diarrhée (Evermann *et al.*, 1982 ; Kramer *et al.*, 1991). Cependant sa signification reste encore incertaine.

*In vitro*, l'infection par le FeHV-1 est également restreinte aux cellules d'origine féline. Toutes les cellules d'origine féline testées à ce jour sont permissives à l'infection par le FeHV-1. Il existe un seul exemple d'infection en cellules non féline: une infection abortive du FeHV-1 en cellules humai-

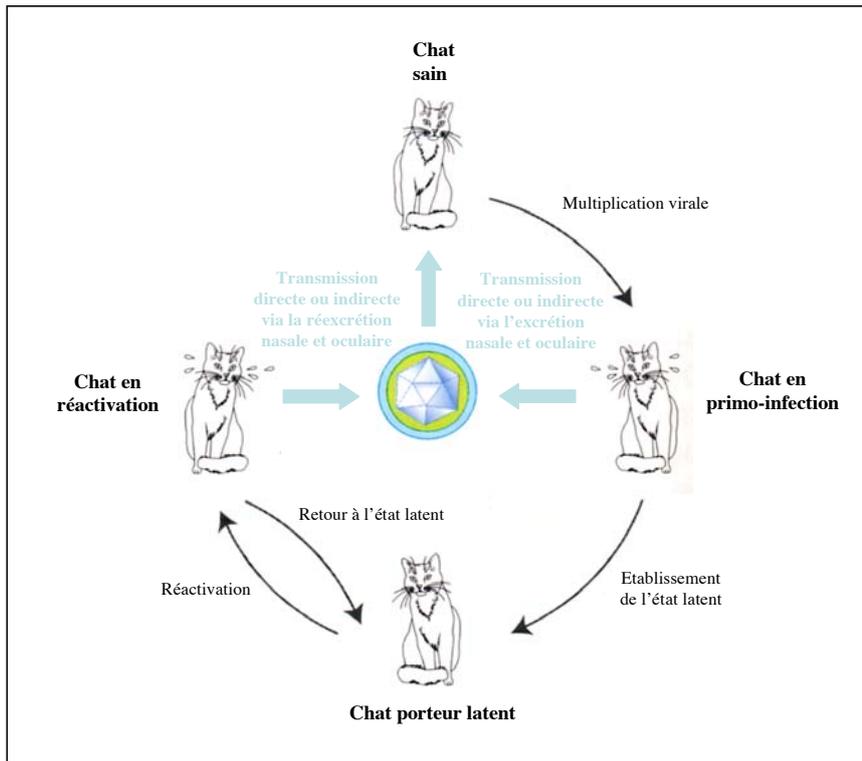
nes (Tegtmeyer et Enders, 1969). Cette étude a montré que le virus s'attache aux cellules embryonnaires pulmonaires humaines, qu'il y pénètre seulement si les cellules sont préalablement incubées avec du virus Sendai inactivé et qu'il provoque un effet cytopathogène caractéristique du FeHV-1 mais sans lyse cellulaire ni relarguage de particules infectieuses.

## TRANSMISSION DE L'HERPESVIRUS FÉLIN 1

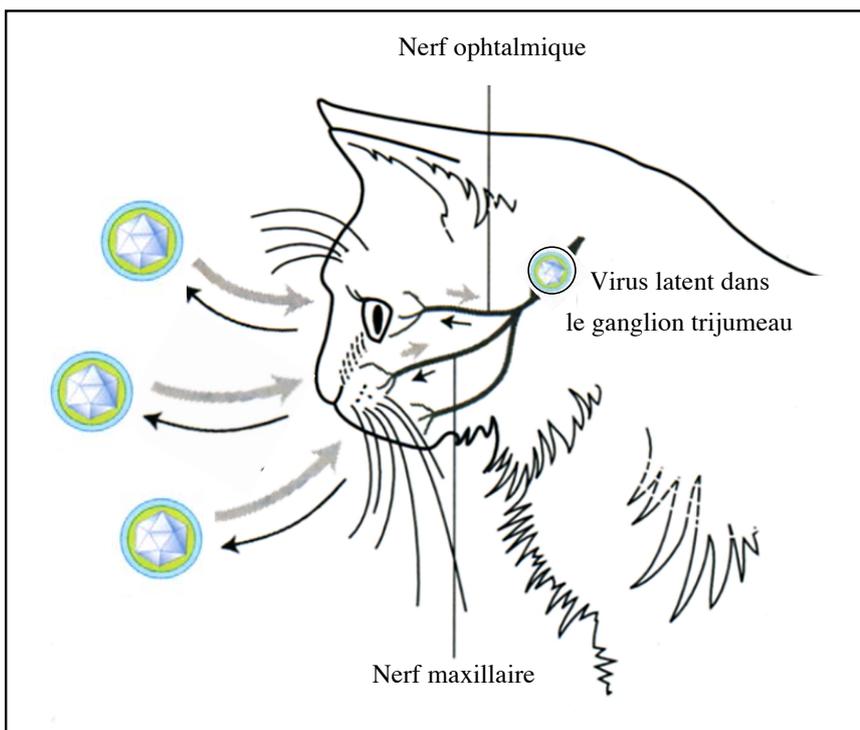
Il existe trois voies principales de transmission du FeHV-1 (Gaskell, 1982 ; Stiles, 2003) (figure 4). La première consiste au passage direct du virus présent dans les sécrétions respiratoires et/ou oculaires d'un animal en infection aiguë vers un hôte sensible. La seconde consiste au passage direct du virus présent dans les sécrétions respiratoires et/ou oculaires d'un animal en phase de réactivation vers un hôte sensible. L'efficacité de ces deux voies directes dépend du rapprochement entre les chats et de la quantité de virus excrété dans les sécrétions. À ce propos, les chats en infection primaire ont un plus grand nombre de particules virales dans leurs sécrétions que les chats en phase de réactivation et transmettent donc plus efficacement le virus. La troisième voie, plus rare, consiste en la transmission indirecte du virus suite à la contamination d'instruments, de cages ou du personnel. Cette troisième voie de transmission est relativement limitée due à l'instabilité du virus dans le milieu extérieur. En effet, le virus reste infectieux pendant seulement 18 heures en environnement humide et moins de 12 heures en environnement sec (Povey et Johnson, 1970 ; Donaldson, 1976). Le virus est également sensible à la chaleur, aux acides et à la plupart des désinfectants (Scott, 1980).

L'infection par le FeHV-1 est particulièrement présente dans les endroits où la population féline est dense comme les refuges et les chatteries (Gaskell, 1982 ; Thiry, 2002 ; Stiles, 2003). Le maintien du virus au sein de la population féline est assurée par la présence des porteurs sains (Thiry, 2002). Ces derniers représentent 80 % voire 100 % des chats convalescents d'une infection par le FeHV-1 et parmi ceux-ci 45 à 50 % réactivent sporadiquement (Gaskell et Povey, 1977 ; Gaskell, 1982). Cette réactivation s'accompagne d'une nouvelle excré-

**Figure 4 :** Cycle de transmission du FeHV-1. Représentation schématique des voies de transmission du FeHV-1 (flèches bleues) et des changements d'états sous-jacents (flèches noires) (Adapté de Thiry, 2002).



**Figure 5 :** Pathogénie de l'infection du chat par le FeHV-1. Représentation schématique des trois voies d'infection naturelle (orale, nasale et conjonctivale), de l'établissement de la latence et de la réactivation. Les flèches grises représentent l'infection et le transfert axonal rétrograde pour établir la latence. Les flèches noires représentent la réactivation et le transfert axonal antérograde aboutissant à la réexcrétion virale (Adapté de Thiry, 2002).



tion et d'une dissémination virale représentant potentiellement une nouvelle source d'infection (Gaskell et Povey, 1973 ; 1977).

## PATHOGÉNIE DES INFECTIONS À HERPESVIRUS FELIN 1

Les voies de pénétration du virus dans l'organisme sont au nombre de trois: la voie orale, nasale et conjonctivale (figure 5) (Gaskell, 1982). En outre, des voies d'infections expérimentales ont été testées. Ainsi, l'inoculation par voie vaginale de chattes gestantes a provoqué l'apparition de vaginite et la naissance de chatons infectés de manière congénitale (Bittle et Peckham, 1971). Par contre, l'inoculation par voie intraveineuse a conduit à une infection transplacentaire et à l'avortement (Hoover et Griesemer, 1971). Ces pathologies induites par inoculation expérimentale n'ont jamais été observées dans les conditions naturelles. En outre, vu les nombreux exemples de l'implication du FeHV-1 dans des maladies oculaires aiguës et chroniques, la voie d'infection cornéenne a également été testée de façon expérimentale (Nasissse *et al.*, 1989a).

Comme la plupart des alphaherpèsvirus, le FeHV-1 présente un tropisme double : d'une part pour les cellules épithéliales du tractus respiratoire antérieur et de la conjonctive lors de la primo-infection ou la réactivation et, d'autre part, pour les cellules nerveuses lors de la latence. Les sites primaires de réplication sont l'épithélium pharyngé et nasal, l'épithélium de la conjonctive et de la cornée ainsi que les amygdales (Gaskell et Povey, 1979 ; Stiles, 2003). Un seul cas d'infection primaire pulmonaire a été recensé (Love, 1971). L'infection des cellules épithéliales entraîne un effet cytopathogène accompagné de nécrose et d'inflammation. Celle-ci se marque par une infiltration neutrophilique et un exsudat (Crandell, 1973 ; Povey, 1979 ; Gaskell, 2004). Elle peut être aggravée par une invasion bactérienne secondaire (Stiles, 2003). L'infection lytique de l'épithélium nasal peut se propager au sac conjonctival et à l'oropharynx et atteindre ainsi la trachée, les bronches et les bronchioles (Gaskell et Povey, 1979). Vingt-quatre heures après l'infection, le virus est présent dans les sécrétions orales, nasales et oculaires, qui restent viru-

lentes pendant une à trois semaines (Povey, 1990). Certains chats peuvent aussi excréter le virus de manière transitoire dans les fèces et l'urine (Povey, 1990).

Suite à la primo-infection, les chats guérissent généralement spontanément en 10 à 14 jours (Stiles, 2003). Dans une minorité de cas, on observe une évolution vers la chronicité ou des épisodes récurrents de signes nasaux et oculaires. Ces cas se développent habituellement chez les chats présentant un déficit immunitaire.

On considère généralement que tout chat subissant une infection primaire devient un porteur latent. Le virus emprunte alors la voie axonale rétrograde pour établir la latence principalement dans les neurones sensitifs du ganglion trijumeau (figure 5) (Gaskell *et al.*, 1985 ; Nasisse *et al.*, 1992 ; Ohmura *et al.*, 1993). Certaines études ont montré que la latence pouvait s'établir en dehors des neurones tel que dans la cornée, le nerf optique, le bulbe olfactif et les cornets nasaux (Reubel *et al.*, 1993 ; Stiles *et al.*, 1997a ; Weigler *et al.*, 1997a). Le portage latent dure toute la vie du chat. La réactivation de l'état latent se produit de manière intermittente soit naturellement mais plus fréquemment sous l'influence d'un stress comme un séjour en chatterie, l'hospitalisation, le transport, la mise bas, la lactation, la période de sevrage ou encore une corticothérapie (Gaskell, 2004). Le virus débute alors de nouveaux cycles de multiplication dans les neurones puis est transporté par voie axonale antérograde vers la périphérie, en l'occurrence la muqueuse du tractus respiratoire antérieur et les tissus oculaires (figure 5) (Stiles, 2003). La réactivation peut soit être asymptomatique soit induire l'apparition de signes subcliniques se présentant sous forme de lésions récurrentes. Dans les deux cas, elle mène à la dissémination du virus et représente ainsi une nouvelle source d'infection pour les hôtes sensibles. La réactivation précède en moyenne de 7 jours la réexcrétion virale qui dure généralement de 1 à 13 jours (Thiry, 2002).

### SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS AUX INFECTIONS PAR L'HERPESVIRUS FELIN 1

Les infections à FeHV-1 peuvent se manifester sous forme aiguë, chroni-

que ou latente. Les primo-infections, après une incubation de 2 à 6 jours, se présentent généralement sous forme aiguë et concernent majoritairement les chatons, sensibles dès la disparition de l'immunité maternelle (entre 8 et 12 semaines), et éventuellement les chats adultes indemnes (Stiles, 2000). Les chats adultes porteurs restent sensibles à une surinfection ou à la réactivation de l'état latent.

La manifestation clinique la plus fréquente des infections à FeHV-1 est la rhinotrachéite virale féline associée au syndrome du « coryza ». Cependant, le FeHV-1 a été mis en cause dans d'autres syndromes tels que des kératites, des sinusites, des dermatites, des avortements, ou encore des infections généralisées. La sévérité de ces signes cliniques dépend de la souche virale, de l'exposition, de l'âge, du statut immunitaire, et de la sensibilité individuelle du chat (Stiles, 2003).

#### A. La rhinotrachéite virale féline

La rhinotrachéite virale classique se présente avec des signes cliniques généraux, respiratoires et oculaires (figure 6) (Stiles, 2003 ; Gaskell, 2004). Les signes généraux accompagnant les primo-infections sont l'hyperthermie, l'abattement, la déshydratation et l'inappétence. Lors des épisodes de réactivation, ces signes cliniques sont généralement discrets, voire absents. L'atteinte respiratoire se marque par du jetage nasal, d'abord séreux puis muqueux et rapidement mucopurulent, accompagné de toux et d'éternuements. Enfin, la rhinotrachéite virale féline s'accompagne dans une grande majorité de cas de conjonctivite.

#### B. Syndromes oculaires associés au FeHV-1

Les primo-infections à FeHV-1 donnent souvent lieu à des problèmes oculaires dont les plus fréquents sont la conjonctivite et la kératite. Le FeHV-1 en est la cause première (Andrew, 2001). Ces maladies peuvent évoluer vers la chronicité et parfois aboutir à la cécité. Les manifestations oculaires sévères faisant suite aux infections par le FeHV-1 sont toutefois observées majoritairement lors de la réactivation de l'état latent (Nasisse, 1990). Dans ces cas, les signes oculaires peuvent avoir comme origine la multiplication du virus au niveau des muqueuses oculaires et dans une moindre mesure, le virus se multipliant dans le ganglion trijumeau ou le nerf ophtalmique (Stiles, 2003).

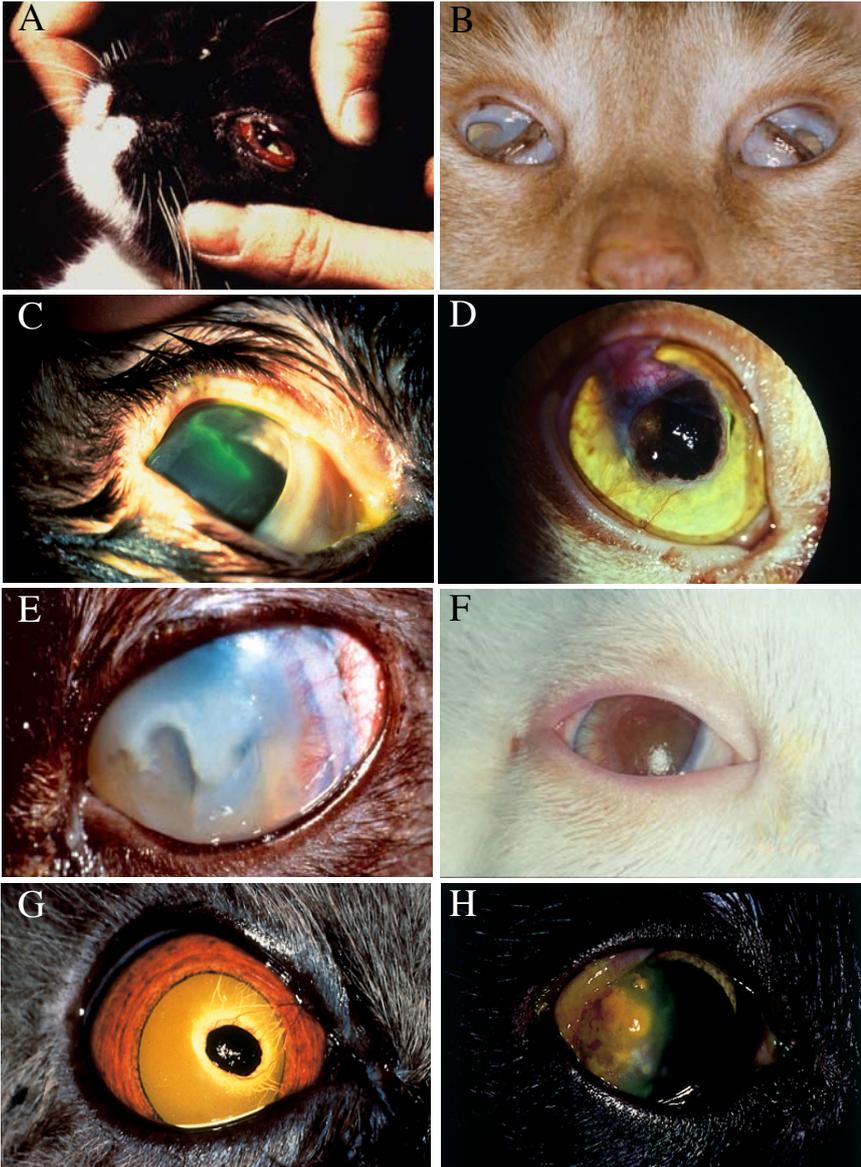
##### 1. Conjonctivite

La conjonctivite est le signe oculaire prédominant de l'infection par le FeHV-1, aussi bien en cas de primo-infection que lors des réactivations (Stiles, 2003). Généralement bilatérale, elle se révèle par une hyperémie accompagnée de chemosis, d'une décharge oculaire séreuse à purulente et de blépharospasme (figure 7A) (Andrew, 2001 ; Stiles, 2003). La douleur associée à la conjonctivite est plus importante qu'avec d'autres agents infectieux car la réplication des herpesvirus lyse l'épithélium et les fibres nerveuses (Stiles, 2003). La majorité des chats guérissent sans séquelles oculaires, cependant, les infections sévères ou un état d'immunodéficience peuvent engendrer des conjonctivites chroniques et récurrentes. La nécrose de la conjonctive conduit parfois à l'adhésion de celle-ci avec la cornée

**Figure 6 :** Signes cliniques typiques de la rhinotrachéite virale féline. A. Stade précoce avec une conjonctivite bilatérale séreuse. B. Stade avancé avec une conjonctivite bilatérale purulente et une rhinite mucopurulente.



**Figure 7 :** Signes cliniques oculaires présent chez les chats infectés par le FeHV-1. A. Conjonctivite aiguë accompagnée d'hyperémie et d'une décharge oculaire séreuse. B. Symblépharon bilatéral suite à une conjonctivite chronique. Présence d'adhérences entre la conjonctive et la cornée. C. Ulcère cornéen dendritique mis en évidence par la fluorescéine. D. Ulcère cornéen avancé avec signes de néovascularisation. E. Kératite stromale. L'opacité blanche et la néovascularisation de la cornée témoignent d'une inflammation s'étendant aux couches stromales profondes. F. Kératoconjonctivite sèche suite à une conjonctivite herpétique chronique. Noter l'aspect terne et sec de la cornée. G. Séquestre cornéen à la suite d'ulcères cornéens récurrents. Présence d'une tache pigmentaire noire dans le stroma cornéen. H. Kératite éosinophile à la suite d'une infection chronique par le FeHV-1. Présence d'une opacité rose vascularisée dans la zone temporale de la cornée. Mise en évidence d'un ulcère par la fluorescéine.



ou avec elle-même (symblépharon) (figure 7B) (Andrew, 2001 ; Stiles, 2003). Dans le cas d'une conjonctivite sévère, lorsque les abouchements des canaux lacrymaux sont lésés, un épiphora récurrent peut apparaître (Stiles, 2003).

## 2. Kératite

Le FeHV-1 est la seule cause virale de kératite connue chez le chat (Andrew, 2001). Elle est caractérisée par des signes inflammatoires tels que la néovascularisation, l'œdème et l'infiltration cellulaire au niveau de la cornée

(Andrew, 2001). La kératite peut être uni- ou bilatérale, ulcéreuse ou non. Les formes ulcéreuses apparaissent le plus souvent suite aux réactivations (figure 7C) (Andrew, 2001).

Les ulcères cornéens dendritiques sont presque pathognomoniques d'une infection par le FeHV-1 (figure 7D) (Andrew, 2001). Ils résultent directement de l'effet cytopathogène du virus sur la couche basale de l'épithélium cornéen. Si les ulcères atteignent les couches stromales profondes ils peuvent conduire soit à la nécrose du stroma avec perforation de la cornée, soit à une kératite stromale (voir ci-dessous) (Andrew, 2001). L'ulcération consécutive à une infection chronique par le FeHV-1 peut conduire à la dégénérescence du collagène stromal avec apparition d'un séquestre cornéen (voir ci-dessous) (Nasissse *et al.*, 1998 ; Andrew, 2001).

## 3. Kératite stromale

La kératite stromale apparaît chez les chats dont la cornée est ulcérée et où le virus atteint les couches stromales profondes (Andrew, 2001). Elle se présente sous la forme d'une infiltration de cellules inflammatoires accompagnée d'une opacité blanche et d'une néovascularisation profonde du stroma cornéen (figure 7E) (Stiles, 2003). Ce syndrome résulte d'un désordre immunopathologique dans lequel l'immunité dirigée contre le virus semble jouer un rôle prépondérant (Thomas et Rouse, 1997). L'importance de cette pathologie réside dans le risque de cécité due aux cicatrices ou à l'opacification de la cornée (Nasissse, 1990). La kératite stromale herpétique est moins fréquente chez le chat que chez l'homme où elle concerne 20 % des hommes infectés par l'HHV-1. Elle représente la cause infectieuse de cécité humaine la plus fréquente dans le monde occidental (Liesegang *et al.*, 1989).

## 4. Autres signes oculaires

Une kératoconjonctivite sèche peut apparaître chez les chats souffrant de blépharoconjonctivite chronique ou récurrente par atteinte de la glande ou des canaux lacrymaux (Andrew, 2001). Elle se révèle par une hyperémie conjonctivale, un aspect sec de la cornée avec hyperplasie et ulcération de l'épithélium cornéen (figure 7F).

L'infection des chatons dans les 10 à 14 premiers jours avant l'ouverture des paupières peut, suite à une conjonctivite mucopurulente, provoquer une distension des paupières appelée *ophthalmia neonatorum* (Andrew, 2001).

Le séquestre cornéen est une pathologie propre au chat (Nasissse *et al.*, 1998 ; Andrew, 2001). Elle peut survenir lors des infections cornéennes chroniques et fait suite à une ulcération cornéenne (Nasissse, 1990). Cependant, sa cause exacte et sa pathogénie restent inconnues. Elle se caractérise par une dégénérescence du collagène stromal aboutissant à sa nécrose et à un dépôt de pigment brun (figure 7G) (Andrew, 2001).

Enfin, il semblerait que le FeHV-1 puisse induire l'apparition d'uvéite antérieure chez certains chats, mais ceci est encore sous investigation (Maggs *et al.*, 1999 ; Andrew, 2001).

### C. Syndromes respiratoires associés au FeHV-1

Des cas de sinusites récurrentes pouvant persister durant des semaines voire des mois ont déjà été rapportés suite à des infections par le FeHV-1. L'implication du FeHV-1 dans des cas de rhinite chronique a été suggérée. Toutefois, cette information a été démentie récemment (Johnson *et al.*, 2005). Rarement, en cas de dissémination virale *via* les bronches, les jeunes chats peuvent développer une pneumonie virale et secondairement bactérienne entraînant la mort (Love, 1971).

### D. Autres syndromes associés au FeHV-1

Des dermatites faciales et nasales ainsi que des stomatites ont été identifiées chez des chats infectés par le FeHV-1 (figure 8) (Hargis et Ginn, 1999) ainsi que chez le guépard (Munson *et al.*, 2004). L'implication du FeHV-1 dans les dermatites herpétiques ainsi que l'utilité de la PCR dans son diagnostic a été démontré récemment (Holland *et al.*, 2006).

L'implication du FeHV-1 dans des gingivostomatites chroniques a également été suggéré (Lommer et Verstraete, 2003). Toutefois cette information nécessite de plus amples investigations.

Les cas de virémie sont rares chez le chat adulte. Cependant des cas de viré-

**Figure 8 :** Dermatites causées par le FeHV-1. A. Chat présentant une dermatite nasale et faciale étendue du côté gauche. B. Chat présentant une dermatite nasale ulcérate.



mie ont déjà été observés lors d'infection touchant les leucocytes circulants (Tham et Studdert, 1987). Par contre, chez le nouveau-né en hypothermie ou chez les chats immunodéprimés, la virémie est plus fréquente et est souvent fatale (Spradbrow *et al.*, 1971 ; Shields et Gaskin, 1977).

L'avortement survient de façon sporadique comme conséquence d'une maladie grave généralisée due au FeHV-1, et sans que le virus n'ait atteint l'utérus, le placenta ou le fœtus (Hoover et Griesemer, 1971 ; Hickman *et al.*, 1994).

Des signes neurologiques ont été décrits mais ils ne semblent apparaître que très rarement comme séquelle de l'infection (Gaskell et Wardley, 1978).

## LA RÉPONSE IMMUNE ENVERS L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1

Le chaton âgé de moins de 8 semaines est généralement protégé contre l'infection naturelle grâce à l'immunité humorale passive d'origine maternelle (Gaskell et Povey, 1982). Cependant, il existe une grande variation individuelle (Dawson *et al.*, 2001 ; Levy, 2006). Lorsqu'il devient sensible et qu'il subit une primo-infection, la première ligne de défense implique l'immunité innée généralement assurée par les macrophages, les cellules *natural killer* et les interférons (IFN) (Nasissse, 1990). Ainsi, 2 jours après l'infection primaire, l'IFN est détecté aussi bien dans les sécrétions nasales que dans le sérum (Nasissse *et al.*, 1995). La réponse immune adaptative apparaît ensuite et implique à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire (Nasissse, 1990). L'immunité

humorale se manifeste par des taux modérés d'anticorps neutralisants (Crandell, 1971). Ces anticorps sont présents chez seulement 70 % des chats infectés après 40 jours (Thiry, 2002). Les antigènes induisant la réponse humorale sont les glycoprotéines d'enveloppe du virus (Burgener et Maes, 1988). Concernant l'immunité cellulaire, une réponse cytotoxique cellulaire dépendante ou non des anticorps est impliquée dans la clairance du virus dès 6 à 8 heures post-infection (Wardley *et al.*, 1976 ; Goddard *et al.*, 1987 ; Nasissse, 1990). Après une primo-infection, les chats deviennent résistants à une seconde infection pendant 6 mois. Passé ce délai, la protection devient seulement partielle (Walton et Gillespie, 1970 ; Gaskell et Povey, 1977).

## DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR L'HERPÈSVIRUS FÉLIN 1

### A. Diagnostic étiologique

#### 1. Signes cliniques

Dans les premiers temps de l'infection, le diagnostic basé sur les seuls signes cliniques ne permet pas de faire la distinction entre une herpèsvirose et une calicivirose (Stiles, 2003). Le diagnostic précis de l'infection par le FeHV-1 nécessite dès lors le plus souvent le recours aux techniques de laboratoire. Il en est de même, lors des formes chroniques et en cas de réactivation où la diversité et l'ambiguïté des signes cliniques ne permettent pas de poser un diagnostic précis.

#### 2. Isolement viral

Bien que le virus soit présent dans les

sécrétions orales, nasales et conjonctivales, l'isolement du virus se fait généralement à partir d'écouvillonnage oropharyngé. La détection du virus se fait sur culture cellulaire et implique la distinction entre l'effet cytopathogène induit par l'herpèsvirus et le calicivirus. Cette méthode diagnostique est de moins en moins utilisée en routine.

### 3. Détection des anticorps

Le diagnostic sérologique par les techniques d'ELISA ou de séroneutralisation est d'utilisation limitée et n'est possible que chez des chats jeunes non vaccinés (Andrew, 2001). La détection des antigènes par immunofluorescence sur des frottis oculaires est utilisée par certains laboratoires (Carlson et Scott, 1978 ; Nasisse, 1990 ; Stiles *et al.*, 1997a). Ce test n'est généralement utile qu'en phase aiguë à cause de la présence, en phase chronique, de virus déjà liés aux anticorps (Maggs *et al.*, 1999).

### 4. Détection du génome viral

Cette méthode diagnostique plus sensible et plus spécifique permet de détecter la présence d'ADN viral lors des phases chronique, de latence et de réactivation (Stiles *et al.*, 1997a ; 1997b ; Sykes *et al.*, 1997 ; Weigler *et al.*, 1997a). Toutefois, cette méthode semble varier considérablement au niveau de sa sensibilité (Maggs et Clarke, 2005). Les techniques de PCR et RT-PCR permettent la détection de quantité très petite de matériels génétiques à partir de biopsies de la conjonctive et de l'épithélium cornéen et à partir de prélèvements nasaux et oculaires réalisés par l'utilisation d'écouvillons ou de cytobrosses. En particulier, la détection des LATs au niveau des sites de latence a été montrée comme spécifique d'un stade de latence. (Ohmura *et al.*, 1993 ; Townsend *et al.*, 2004). Une troisième méthode, l'hybridation *in situ*, permet la détection de matériel génétique sur un prélèvement post-mortem (Thiry, 2002).

Bien que cette méthode de diagnostic soit, avec l'isolement viral, la méthode de choix pour le diagnostic d'une infection par le FeHV-1, ce test ne permet pas d'identifier le stade de l'infection au moment du prélèvement (Lutz *et al.*, 1999). Aussi, il a été démontré que la combinaison de l'isolement viral et

d'une PCR quantitative à partir des sécrétions oculaires de chats infectés permet de déterminer le stade de l'infection (Vogtlin *et al.*, 2002). Ainsi, 3 stades ont été identifiés : lors des 14 premiers jours suivant l'infection le titre viral et le signal PCR sont élevés (Stade I) ; du jour 14 au jour 24 le titre viral diminue alors que le signal PCR reste élevé (Stade II) ; après 24 jours l'isolement viral est nul et le signal PCR décroît (Stade III).

## B. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit se faire entre les trois agents principaux impliqués dans le syndrome respiratoire supérieur, c'est-à-dire le FeHV-1, le calicivirus félin et la bactérie *Chlamydia felis*. De manière générale, l'herpèsvirose induit un tableau clinique sévère avec du jetage nasal et oculaire abondant et un éternuement marqué (Gaskell, 2004). La calicivirose est caractérisée par des signes respiratoires et oculaires modérés avec présence d'ulcères buccaux et nasaux contrairement à l'herpèsvirose qui engendre des ulcères cornéens (Stiles, 2003 ; Gaskell, 2004). La chlamydie, quant à elle, doit être suspectée si le signe clinique majeur est une conjonctivite uni- puis bilatérale, sans kératite et accompagnée ou non de signes respiratoires faibles (Gaskell, 2004). En cas de chronicité ou de réactivation, ces signes cliniques étant moins apparents, le recours aux techniques de laboratoire est nécessaire.

## TRAITEMENT DES INFECTIONS À HERPESVIRUS FÉLIN 1

La plupart des infections primaires à FeHV-1 sont généralement confinées aux conjonctives et sont donc

bénignes et auto-limitantes (Nasisse, 1990). Dans ces cas les plus fréquents, le traitement se limite à réhydrater et nourrir les individus. Un traitement antibiotique peut éventuellement être prescrit pour prévenir les infections bactériennes secondaires au niveau du tractus respiratoire supérieur et de l'oeil. Ce n'est qu'en cas de syndrome oculaire grave qu'un traitement antiviral sera préconisé (Andrew, 2001). Ce traitement antiviral pourra aussi être associé avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de conjonctivite chronique ou de kératite stromale (Stiles, 2000).

De nombreux analogues de nucleosides ont été testés *in vitro* comme drogue antivirale contre le FeHV-1 (Nasisse *et al.*, 1989b ; Weiss, 1989 ; Owens *et al.*, 1996 ; Maggs et Clarke, 2004 ; Sandmeyer *et al.*, 2005 ; Williams *et al.*, 2005 ; Van Der Meulen *et al.*, 2006). Cependant, à l'heure actuelle, peu d'études cliniques ont été réalisées chez le chat. L'acyclovir, utilisé en cas d'infection herpétique chez l'homme, et sa prodrogue, le valacyclovir, sont tous deux trop toxiques à dose thérapeutique chez le chat (Owens *et al.*, 1996 ; Nasisse *et al.*, 1997 ; Stiles, 2000). Par contre, d'autres drogues comme le ganciclovir et le cidofovir se sont révélées particulièrement efficaces contre le FeHV-1 (Maggs et Clarke, 2004 ; Sandmeyer *et al.*, 2005 ; Van Der Meulen *et al.*, 2006). Ces molécules nécessitent néanmoins de plus amples investigations cliniques. Le tableau II reprend les agents antiviraux couramment utilisés dans les syndromes oculaires herpétiques. Comme aucune formulation commerciale n'est disponible pour ces molécules en Belgique, le vétérinaire prescrira une préparation magistrale (Stiles, 2003).

Outre les drogues antivirales, d'autres méthodes thérapeutiques sont sous

**Tableau II : Agents antiviraux préconisés chez le chat atteint de syndrome oculaire herpétique**

Agent antiviral	Voie d'administration	Fréquence	Durée du traitement
Trifluridine 1%	topique	1 goutte 4-6 x/jour	2-3 semaines
Idoxuridine 0,1%	topique	1 goutte 4-6 x/jour	2-3 semaines
Vidaribine 3%	topique	½ goutte 4-6 x/jour	2-3 semaines
Interferon alpha 100-1000 U/mL	topique	1 goutte 4-6 x/jour	2-3 semaines
Interferon alpha 30-100 U	orale, sur muqueuse	1/jour	jusqu'à disparition des signes et usage à long terme si chronique
L-lysine	orale, avec nourriture	250-500 mg 2x/jour	jusqu'à disparition des signes et usage à long terme si chronique

investigation telles que l'administration orale d'interféron (IFN) ou de L-lysine (Stiles, 2003). Des études *in vitro* ont montré que le FeHV-1 est sensible aux interférons d'origine féline (IFN) ou humaine (IFN- $\alpha$ ) et que l'action combinée de l'acyclovir et de l'IFN- $\alpha$  est synergétique (Fulton et Burge, 1985 ; Weiss, 1989 ; Sandmeyer *et al.*, 2005). Bien qu'aucune étude clinique n'ait encore été réalisée, certains cliniciens utilisent ces molécules sur des chats atteints de kératite herpétique (Gaskell *et al.*, 2007). La deuxième méthode se base sur le fait que le génome des herpesvirus code pour des protéines riches en arginine. Ainsi, diminuer la quantité d'arginine disponible restreint rapidement la réplication de ces virus. De même, une quantité excessive de lysine antagonise l'arginine et réduit la réplication virale (Stiles, 2003). Cependant, alors qu'une limitation en arginine du régime alimentaire induit rapidement une intoxication à l'ammonium, l'administration d'une dose excessive de lysine est par contre inoffensive. Des études cliniques récentes ont montré l'efficacité de la lysine pour réduire la sévérité des conjonctivites associées au FeHV-1 et l'excrétion du virus au niveau de l'œil chez les chats en infection latente (Maggs *et al.*, 2000 ; Stiles, 2002 ; Beaumont *et al.*, 2003). Récemment, une étude a montré que l'introduction de lysine dans le régime alimentaire des chats n'est pas efficace et suggère une administration en bolus (Holland *et al.*, 2006). Enfin, une étude *in vitro* a montré l'efficacité de la lactoferrine bovine dans les infections à FeHV-1 (Beaumont *et al.*, 2003). Son effet antiviral serait lié à l'inhibition de l'attachement et/ou de la pénétration du virus dans la cellule *via* son interaction avec le récepteur cellulaire ou par neutralisation directe du virus. À l'heure actuelle, aucune étude *in vivo* n'a encore été réalisée.

## PROPHYLAXIE DES INFECTIONS À HERPESVIRUS FELIN 1

### A. Vaccination

La vaccination contre le FeHV-1 assure une protection partielle contre l'infection. En effet, la vaccination ne prévient ni l'infection, ni l'établissement des porteurs latents, ni la réactivation. Par contre, elle réduit très efficacement les signes cliniques induits par l'infection, l'excrétion virale et

l'établissement de la latence (Orr *et al.*, 1978 ; 1980 ; Sussman *et al.*, 1997 ; Weigler *et al.*, 1997b ; Gaskell et Willoughby, 1999 ; Stiles, 2003 ; Lappin *et al.*, 2006).

Les vaccins anti-FeHV-1 disponibles à l'heure actuelle sont de type vivants atténués ou inactivés (Stiles, 2003). Ces vaccins sont toujours multivalents et comportent aussi, en tout ou en partie, les valences contre la calicivirose, la panleucopénie et la chlamydie (Thiry, 2002). Chez les chats adultes sains, les vaccins vivants atténués permettent une immunisation rapide, de longue durée malgré une faible dose d'antigène. Un protocole de vaccination type consiste en deux injections sous-cutanées ou intra-musculaires à 3 ou 4 semaines d'intervalle dès l'âge de 8 à 10 semaines et à renouveler chaque année (Thiry, 2002). Une étude récente a démontré que l'utilisation d'un vaccin inactivé contre l'herpesvirus de phoque confère une protection partielle contre le FeHV-1 (Martina *et al.*, 2001). En effet, après infection, les chats vaccinés développent toujours des symptômes, mais seulement légers et excrètent moins de virus que le groupe témoin. Cette étude témoigne de la présence de réactions antigéniques croisées entre ces deux virus.

De nombreux essais ont été réalisés afin d'améliorer les vaccins FeHV-1. Ainsi des baculovirus et poxvirus recombinants exprimant la gD du FeHV-1 ont été produits afin de tester leur immunogénicité (Spatz *et al.*, 1994 ; Maeda *et al.*, 1996). Aussi, un grand nombre de mutants de délétion ou d'insertion ont été développés, notamment par délétion de la thymidine kinase et de gI-gE (Cole *et al.*, 1990 ; Wardley *et al.*, 1992 ; Willemse *et al.*, 1994 ; Sussman *et al.*, 1995 ; Yokoyama *et al.*, 1995 ; Kruger *et al.*, 1996 ; Willemse *et al.*, 1996 ; Yokoyama *et al.*, 1996a ; Yokoyama *et al.*, 1996b ; Sussman *et al.*, 1997 ; Yokoyama *et al.*, 1998 ; Mishima *et al.*, 2001 ; Mishima *et al.*, 2002). De manière générale, ces mutants sont moins virulents et offrent une protection partielle contre la maladie. Cependant, cette protection n'est pas supérieure à celle offerte par les vaccins atténués actuellement disponibles.

### B. Mesures sanitaires

La vaccination seule n'assure pas un

contrôle efficace de la maladie. Par contre, l'association de mesures de prophylaxie sanitaires et d'un programme de vaccination adéquat permet un meilleur contrôle de la maladie.

## CONCLUSION

Dans cette revue, nous présentons les connaissances actuelles sur la rhinotrachéite virale féline et sur son agent étiologique, le FeHV-1. Ce virus intéresse la communauté scientifique pour plusieurs raisons. Premièrement, la rhinotrachéite virale féline est très fréquente et touche la grande majorité des chats domestiques et ce malgré des programmes intensifs de vaccination. Le FeHV-1 présente donc un intérêt majeur pour la communauté scientifique vétérinaire impliquée dans la recherche de vaccins efficaces et sûrs contre cet agent infectieux. Deuxièmement, le FeHV-1 est le seul alphaherpesvirus susceptible de fournir un modèle homologue *in vivo* utilisable pour l'étude de la biologie des infections à alphaherpesvirus humains responsables de pathologies importantes du point de vue de la santé publique. Son utilisation en tant que modèle nécessite donc une connaissance approfondie de ce virus tant au niveau de son cycle biologique *in vitro* que *in vivo*.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement les Drs Stacy Andrew (Georgia Veterinary Specialists, Atlanta) (figures 7B-H) et Jacques Fontaine (figure 8) pour leur avoir permis de reproduire dans cet article des illustrations pour lesquelles ils possèdent les droits de reproduction.

## SUMMARY

Infectious respiratory diseases also called 'cat flu' are nowadays one of the most relevant areas of feline medicine. Epidemiologic surveys revealed that 80% of the cases are due to feline calicivirus and *Felid herpesvirus 1* (FeHV-1). FeHV-1 is an alphaherpesvirus that has a worldwide distribution in cat population. It is responsible for feline viral rhinotracheitis. This disease can

be acute, chronic or latent. It is characterized by fever and respiratory or ocular signs among which conjunctivitis and keratitis are the most common. Severe cases can cause complete blindness of the cat mostly following repetitive reactivations. Latent

viral carriers are epidemiologically important because they are the main source of infection to susceptible cats. Nowadays no vaccine can prevent infection. At best, available vaccines help to reduce clinical signs but fail to prevent establishment of latency

or reactivation. Consequently, feline viral rhinotracheitis still represents a major problem in domestic cats. This review focuses on the current knowledge about feline viral rhinotracheitis and its etiologic agent, FeHV-1.

## BIBLIOGRAPHIE

- ACKERMANN M. Herpesviruses: a brief overview. *Methods Mol. Biol.*, 2004, **256**, 199-219.
- ANDREW S.E. Ocular manifestations of feline herpesvirus. *J. Feline Med. Surg.*, 2001, **3**, 9-16.
- BEAUMONT S.L., MAGGS D.J., CLARKE H.E. Effects of bovine lactoferrin on in vitro replication of feline herpesvirus. *Vet. Ophthalmol.*, 2003, **6**, 245-250.
- BITTLE J.L., PECKHAM J.C. Genital infection induced by feline rhinotracheitis virus and effects on newborn kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1971, **158**, Suppl 2, 927-928.
- BOSCH J.C., KAASHOEK M.J., VAN OIRSCHOT J.T. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine*, 1997, **15**, 1512-1517.
- BRESNAHAN W.A., SHENK T. A subset of viral transcripts packaged within human cytomegalovirus particles. *Science*, 2000, **288**, 2373-2376.
- BURGENER D.C., MAES R.K. Glycoprotein-specific immune responses in cats after exposure to feline herpesvirus-1. *Am. J. Vet. Res.*, 1988, **49**, 1673-1676.
- CARLSON J.H., SCOTT F.W. An immunofluorescence diagnostic test for feline viral rhinotracheitis. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, **39**, 465-467.
- COLE G.E., STACY-PHIPPS S., NUNBERG J.H. Recombinant feline herpesviruses expressing feline leukemia virus envelope and gag proteins. *J. Virol.*, 1990, **64**, 4930-4938.
- COLITZ C.M., DAVIDSON M.G., GILGER B.C. Bilateral proliferative keratitis in a domestic long-haired cat. *Vet. Ophthalmol.*, 2002, **5**, 137-140.
- COSTES B., RUIZ-ARGUELLO M.B., BRYANT N.A., ALCAMI A., VANDERPLASSCHEN A. Both soluble and membrane-anchored forms of Felid herpesvirus 1 glycoprotein G function as a broad-spectrum chemokine-binding protein. *J. Gen. Virol.*, 2005, **86**, 3209-3214.
- COSTES B., THIRION M., DEWALS B., MAST J., ACKERMANN M., MARKINGORAIYNOFF N., GILLET L., VANDERPLASSCHEN A. Felid herpesvirus 1 glycoprotein G is a structural protein that mediates the binding of chemokines on the viral envelope. *Microbes Infect.*, 2006, **8**, 2657-2667.
- CRANDELL R.A., DESPEAUX E.W. Cytopathology of feline viral rhinotracheitis virus in tissue cultures of feline renal cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, **101**, 494-497.
- CRANDELL R.A. Virologic and immunologic aspects of feline viral rhinotracheitis virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1971, **158**, Suppl 2, 922-926.
- CRANDELL R.A. Feline viral rhinotracheitis (FVR). *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1973, **17**, 201-224.
- CRANDELL R.A., MAURER, R.D. Isolation of a feline virus associated with intranuclear inclusion bodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **97**, 201-224.
- DANIELS M.J., GOLDER M.C., JARRETT O., MACDONALD D.W. Feline viruses in wildcats from Scotland. *J. Wildl. Dis.*, 1999, **35**, 121-124.
- DAVISON A.J., MCGEOCH D.J. Evolutionary comparisons of the S segments in the genomes of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus. *J. Gen. Virol.*, 1986, **67** (Pt 4), 597-611.
- DAWSON S., WILLOUGHBY K., GASKELL R.M., WOOD G., CHALMERS W.S. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleucopenia virus in 6-week-old kittens. *J. Feline Med. Surg.*, 2001, **3**, 17-22.
- DEMMIN G.L., CLASE A.C., RANDALL J.A., ENQUIST L.W., BANFIELD B.W. Insertions in the gG gene of pseudorabies virus reduce expression of the upstream Us3 protein and inhibit cell-to-cell spread of virus infection. *J. Virol.*, 2001, **75**, 10856-10869.
- DONALDSON A.I.F., N.O. The survival of some air-borne animal viruses in relation to relative humidity. *Vet. Microbiol.*, 1976, **1**, 413-420.
- EVERMANN J.F., MCKEIRNAN A.J., OTT R.L., REED L.A. Diarrheal condition in dogs associated with viruses antigenically related to feline herpesvirus. *Cornell Vet.*, 1982, **72**, 285-291.
- EVERMANN J.F.L., M. MCKEIRNAN, A. J. CARO, T. M. Infectious disease surveillance in captive and free-living cheetahs - an integral part of the species survival plan. *Zoo Biol.*, 1993, **12**, 125-133.
- FLINT S.J., ENQUIST L.W., RACANIELLO V.R., SKALKA, A.M. Structure, genomic organization, and infectious cycles : herpesviruses. In : Flint S.J., Enquist L.W., Racaniello V.R., Skalka A.M. (Eds.), Principles of viro-

- logy: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses. 2<sup>nd</sup> edition. AMS Press : Washington, 2004, 750-780.
- FULTON R.W., BURGE L.J. Susceptibility of feline herpesvirus 1 and a feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leukocyte interferons. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985, **28**, 698-699.
- GARBER D.A., BEVERLEY S.M., COEN D.M. Demonstration of circularization of herpes simplex virus DNA following infection using pulsed field gel electrophoresis. *Virology*, 1993, **197**, 459-462.
- GASKELL R., WILLOUGHBY K. Herpesviruses of carnivores. *Vet. Microbiol.*, 1999, **69**, 73-88.
- GASKELL R., DAWSON S., RADFORD A., THIRY E. Feline herpesvirus. *Vet. Res.*, 2007, **38**, 337-354.
- GASKELL R.M., POVEY R.C. Re-excretion of feline viral rhinotracheitis virus following corticosteroid treatment. *Vet. Rec.*, 1973, **93**, 204-205.
- GASKELL R.M., POVEY R.C. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR-recovered cats. *Vet. Rec.*, 1977, **100**, 128-133.
- GASKELL R.M., WARDLEY R.C. Feline viral respiratory disease: a review with particular reference to its epizootiology and control. *J. Small Anim. Pract.*, 1978, **19**, 1-16.
- GASKELL R.M., POVEY R.C. Feline viral rhinotracheitis: sites of virus replication and persistence in acutely and persistently infected cats. *Res. Vet. Sci.*, 1979, **27**, 167-174.
- GASKELL R.M., POVEY R.C. Transmission of feline viral rhinotracheitis. *Vet. Rec.*, 1982, **111**, 359-362.
- GASKELL R.M., DENNIS P.E., GODDARD L.E., COCKER F.M., WILLS J.M. Isolation of felid herpesvirus I from the trigeminal ganglia of latently infected cats. *J. Gen. Virol.*, 1985, **66** (Pt 2), 391-394.
- GASKELL R.M., GODDARD L.E. The epizootiology of feline viral rhinotracheitis with particular reference of the nature and role of the carrier state. In: Wittmann G., Latent herpes virus infection in veterinary medicine. Kluwer Academic : Dordrecht, 1984, 337-349.
- GASKELL R.M.R., DAWSON S. Feline infectious respiratory disease. In: Chandler E.A., Chandler G.CJ, Gaskell R.M. (Eds.), Feline medicine and therapeutics. 3<sup>rd</sup> edition. Blackwell: Oxford, 2004, 577-595.
- GODDARD L.E., WARDLEY R.C., GASKELL R.M., GASKELL C.J. Antibody and complement mediated lysis of felid herpesvirus 1 infected cells in vitro. *Res. Vet. Sci.*, 1987, **42**, 307-312.
- GRAIL A., HARBOUR D.A. Restriction endonuclease analysis of DNA from isolates of feline herpesvirus type 1. *Nippon Juigaku Zasshi*, 1990, **52**, 1007-1013.
- GRAIL A., HARBOUR D.A., CHIA W. Restriction endonuclease mapping of the genome of feline herpesvirus type 1. *Arch. Virol.*, 1991, **116**, 209-220.
- GRANZOW H., KLUPP B.G., FUCHS W., VEITS J., OSTERRIEDER N., METTENLEITER T.C. Egress of alphaherpesviruses: comparative ultrastructural study. *J. Virol.*, 2001, **75**, 3675-3684.
- HAMANO M., MAEDA K., MIZUKOSHI F., UNE Y., MOCHIZUKI M., TOHYA Y., AKASHI H., KAI K. Experimental infection of recent field isolates of feline herpesvirus type 1. *J. Vet. Med. Sci.*, 2003, **65**, 939-943.
- HAMANO M., MAEDA K., MIZUKOSHI F., MOCHIZUKI M., TOHYA Y., AKASHI H., KAI K. Genetic rearrangements in the gC gene of the feline herpesvirus type 1. *Virus Genes*, 2004, **28**, 55-60.
- HAMANO M., MAEDA K., KAI K., MOCHIZUKI M., TOHYA Y., AKASHI H. A novel genetic marker to differentiate feline herpesvirus type 1 field isolates. *Vet. Microbiol.*, 2005, **106**, 195-200.
- HARGIS A.M., GINN P.E. Feline herpesvirus 1-associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1999, **29**, 1281-1290.
- HERRMANN S.-C., GASKELL R.M., EHLERS, B., LUDWIG, H. Characterization of the feline herpesvirus genome and molecular epidemiology of isolates from natural outbreaks and latent infections. In: Wittmann A., Gaskell R., Rziha H.J. (Eds.), Latent herpesvirus infections in veterinary medicine. Martinus-Nijhoff : Boston, 1984, 321-336.
- HICKMAN M.A., REUBEL G.H., HOFFMAN D.E., MORRIS J.G., ROGERS Q.R., PEDERSEN N.C. An epizootic of feline herpesvirus, type 1 in a large specific pathogen-free cat colony and attempts to eradicate the infection by identification and culling of carriers. *Lab. Anim.*, 1994, **28**, 320-329.
- HOFMANN-LEHMANN R., FEHR D., GROB M., ELGIZOLI M., PACKER C., MARTENSON J.S., O'BRIEN S.J., LUTZ H. Prevalence of antibodies to feline parvovirus, calicivirus, herpesvirus, coronavirus, and immunodeficiency virus and of feline leukemia virus antigen and the interrelationship of these viral infections in free-ranging lions in east Africa. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1996, **3**, 554-562.
- HOLLAND J.L., OUTERBRIDGE C.A., AFFOLTER V.K., MAGGS D.J. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in skin biopsy specimens from cats with or without dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006, **229**, 1442-1446.
- HOOVER E.A., ROHOVSKY M.W., GRIESEMER R.A. Experimental feline viral rhinotracheitis in the germfree cat. *Am. J. Pathol.*, 1970, **58**, 269-282.
- HOOVER E.A., GRIESEMER R.A. Experimental feline herpesvirus infection in the pregnant cat. *Am. J. Pathol.*, 1971, **65**, 173-188.
- HORIMOTO T., LIMCUMPAO J.A., XUAN X., ONO M., MAEDA K., KAWAGUCHI Y., KAI C., TAKAHASHI E., MIKAMI T. Heterogeneity of feline herpesvirus type 1 strains. *Arch. Virol.*, 1992, **126**, 283-292.
- JOHNSON D.C., SPEAR P.G. Monensin inhibits the processing of herpes simplex virus glycoproteins, their transport to the cell surface, and the egress of virions from infected cells. *J. Virol.*, 1982, **43**, 1102-1112.

- JOHNSON L.R., FOLEY J.E., DE COCK H.E., CLARKE H.E., MAGGS D.J. Assessment of infectious organisms associated with chronic rhinosinusitis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005, **227**, 579-585.
- KAWAGUCHI Y., MAEDA K., MIYAZAWA T., ONO M., KAI C., MIKAMI T. Nucleotide sequence and characterization of the feline herpesvirus type 1 immediate early gene. *Virology*, 1994, **204**, 430-435.
- KRAMER J.W., EVERMANN J.F., LEATHERS C.W., MCKEIRNAN A.J., RASHTI L. Experimental infection of two dogs with a canine isolate of feline herpesvirus type 1. *Vet. Pathol.*, 1991, **28**, 338-340.
- KRUGER J.M., SUSSMAN M.D., MAES R.K. Glycoproteins gI and gE of feline herpesvirus-1 are virulence genes: safety and efficacy of a gI-gE deletion mutant in the natural host. *Virology*, 1996, **220**, 299-308.
- LAPPIN M.R., SEBRING R.W., PORTER M., RADECKI S.J., VEIR J. Effects of a single dose of an intranasal feline herpesvirus 1, calicivirus, and panleukopenia vaccine on clinical signs and virus shedding after challenge with virulent feline herpesvirus 1. *J. Feline Med. Surg.*, 2006, **8**, 158-163.
- LATOUR S. Pathologie respiratoire infectieuse. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 289-297.
- LEUZINGER H., ZIEGLER U., SCHRANER E.M., FRAEFEL C., GLAUSER D.L., HEID I., ACKERMANN M., MUELLER M., WILD P. Herpes simplex virus 1 envelopment follows two diverse pathways. *J. Virol.*, 2005, **79**, 13047-13059.
- LEVY J.K.R., PATTERSON E.V., TUCKER S.J. The effect of anesthesia and surgery on serological responses to vaccination in kittens. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006, **20**, 759.
- LIESEGANG T.J., MELTON L.J., 3RD, DALY P.J., ILSTRUP D.M. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch. Ophthalmol.*, 1989, **107**, 1155-1159.
- LIMCUMPAO J.A., HORIMOTO T., XUAN X.N., TOHYA Y., AZETAKA M., TAKAHASHI E., MIKAMI T. Homologous and heterologous antibody responses of mice immunized with purified feline herpesvirus type 1 and canine herpesvirus glycoproteins. *J. Vet. Med. Sci.*, 1991, **53**, 423-432.
- LOMMER M.J., VERSTRAETE F.J. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2003, **18**, 131-134.
- LOVE D.N. Feline herpesvirus associated with interstitial pneumonia in a kitten. *Vet. Rec.*, 1971, **89**, 178-181.
- LUTZ H., LEUTENEGGER C., HOFMANN-LEHMANN R. The role of polymerase chain reaction and its newer developments in feline medicine. *J. Feline Med. Surg.*, 1999, **1**, 89-100.
- MAEDA K., HORIMOTO T., NORIMINE J., KAWAGUCHI Y., TOMONAGA K., NIIKURA M., KAI C., TAKAHASHI E., MIKAMI T. Identification and nucleotide sequence of a gene in feline herpesvirus type 1 homologous to the herpes simplex virus gene encoding the glycoprotein B. *Arch. Virol.*, 1992, **127**, 387-397.
- MAEDA K., KAWAGUCHI Y., KAMIYA N., ONO M., TOHYA Y., KAI C., MIKAMI T. Identification and nucleotide sequence of a gene in feline herpesvirus type 1 homologous to the herpes simplex virus gene encoding the glycoprotein H. *Arch. Virol.*, 1993, **132**, 183-191.
- MAEDA K., KAWAGUCHI Y., ONO M., INOSHIMA Y., MIYAZAWA T., TOHYA Y., KAI C., MIKAMI T. A gD homologous gene of feline herpesvirus type 1 encodes a hemagglutinin (gp60). *Virology*, 1994, **202**, 1034-1038.
- MAEDA K., KAWAGUCHI Y., ONO M., TAJIMA T., MIKAMI T. Restriction endonuclease analysis of field isolates of feline herpesvirus type 1 and identification of heterogeneous regions. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, **33**, 217-221.
- MAEDA K., ONO M., KAWAGUCHI Y., NIIKURA M., OKAZAKI K., YOKOYAMA N., TOKIYOSHI Y., TOHYA Y., MIKAMI T. Expression and properties of feline herpesvirus type 1 gD (hemagglutinin) by a recombinant baculovirus. *Virus Res.*, 1996, **46**, 75-80.
- MAEDA K., YOKOYAMA N., FUJITA K., MAEJIMA M., MIKAMI T. Heparin-binding activity of feline herpesvirus type 1 glycoproteins. *Virus Res.*, 1997a, **52**, 169-176.
- MAEDA K., ONO M., KAWAGUCHI Y., OKAZAKI K., YOKOYAMA N., TOHYA Y., MIKAMI T. Adhesion of insect cells expressing the feline herpesvirus type 1 hemagglutinin (gD) to feline cell lines. *J. Vet. Med. Sci.*, 1997b, **59**, 217-219.
- MAEDA K., HORIMOTO T., MIKAMI T. Properties and functions of feline herpesvirus type 1 glycoproteins. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60**, 881-888.
- MAGGS D.J., LAPPIN M.R., REIF J.S., COLLINS J.K., CARMAN J., DAWSON D.A., BRUNS C. Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpesvirus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999, **214**, 502-507.
- MAGGS D.J., COLLINS B.K., THORNE J.G., NASISSE M.P. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 1474-1478.
- MAGGS D.J., NASISSE M.P., KASS P.H. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.*, 2003, **64**, 37-42.
- MAGGS D.J., CLARKE H.E. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, **65**, 399-403.
- MAGGS D.J. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2005, **20**, 94-101.
- MAGGS D.J., CLARKE H.E. Relative sensitivity of polymerase chain reaction assays used for detection of feline herpesvirus type 1 DNA in clinical samples and commercial vaccines. *Am. J. Vet. Res.*, 2005, **66**, 1550-1555.

- 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. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. *J. Feline Med. Surg.*, 2007, **9**, 97-108.
- MARKINE-GORAIYNOFF N., MINNER, F., DE FAYS, K., GILLET, L., THIRY, E., PASTORET, P-P., VANDERPLASSCHEN, A. L'herpèsvirus bovin 4. *Ann. Méd. Vét.*, 2003, **147**, 215-247.
- MARTINA B.E., AIRIKKALA M.I., HARDER T.C., VAN AMERONGENG., OSTERHAUS A.D. A candidate phocid herpesvirus vaccine that provides protection against feline herpesvirus infection. *Vaccine*, 2001, **20**, 943-948.
- MIJNES J.D., VANDERHORST L.M., VAN ANKEN E., HORZINEK M.C., ROTTIER P.J., DE GROOT R.J. Biosynthesis of glycoproteins E and I of feline herpesvirus: gE-gI interaction is required for intracellular transport. *J. Virol.*, 1996, **70**, 5466-5475.
- MISHIMA M., XUAN X., NISHIKAWA Y., MAKALA L., YOKOYAMA N., NAGASAWA H., MIKAMI T. Construction of recombinant feline herpesvirus type 1 expressing Toxoplasma gondii surface antigen 1. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2001, **117**, 103-106.
- MISHIMA M., XUAN X., YOKOYAMA N., IGARASHI I., FUJISAKI K., NAGASAWA H., MIKAMI T. Recombinant feline herpesvirus type 1 expressing Toxoplasma gondii ROP2 antigen inducible protective immunity in cats. *Parasitol. Res.*, 2002, **88**, 144-149.
- MUNSON L., WACK R., DUNCAN M., MONTALI R.J., BOON D., STALIS I., CRAWSHAW G.J., CAMERON K.N., MORTENSON J., CITINO S., ZUBA J., JUNGE R.E. Chronic eosinophilic dermatitis associated with persistent feline herpes virus infection in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet. Pathol.*, 2004, **41**, 170-176.
- MUYLKENS B., MEURENS F., SCHYNTS F., THIRY E. Les facteurs de virulence des alphaherpèsvirus. *Virologie*, 2003, **7**, 401-415.
- NASISSE M.P., GUY J.S., DAVIDSON M.G., SUSSMAN W.A., FAIRLEY N.M. Experimental ocular herpesvirus infection in the cat. Sites of virus replication, clinical features and effects of corticosteroid administration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989a, **30**, 1758-1768.
- NASISSE M.P., GUY J.S., DAVIDSON M.G., SUSSMAN W., DE CLERCQ E. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *Am. J. Vet. Res.*, 1989b, **50**, 158-160.
- NASISSE M.P. Feline herpesvirus ocular disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1990, **20**, 667-680.
- NASISSE M.P., DAVIS B.J., GUY J.S., DAVIDSON M.G., SUSSMAN W. Isolation of feline herpesvirus 1 from the trigeminal ganglia of acutely and chronically infected cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 1992, **6**, 102-103.
- NASISSE M.P., ENGLISH R.V., TOMPKINS M.B., GUY J.S., SUSSMAN W. Immunologic, histologic, and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 51-55.
- NASISSE M.P., DORMAN D.C., JAMISON K.C., WEIGLER B.J., HAWKINS E.C., STEVENS J.B. Effects of valacyclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 1141-1144.
- NASISSE M.P., GLOVER T.L., MOORE C.P., WEIGLER B.J. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 856-858.
- NUNBERG J.H., WRIGHT D.K., COLE G.E., PETROVSKIS E.A., POST L.E., COMPTON T., GILBERT J.H. Identification of the thymidine kinase gene of feline herpesvirus: use of degenerate oligonucleotides in the polymerase chain reaction to isolate herpesvirus gene homologs. *J. Virol.*, 1989, **63**, 3240-3249.
- OHMURA Y., ONO E., MATSUURA T., KIDA H., SHIMIZU Y. Detection of feline herpesvirus 1 transcripts in trigeminal ganglia of latently infected cats. *Arch. Virol.*, 1993, **129**, 341-347.
- ORR C.M., GASKELL C.J., GASKELL R.M. Interaction of a combined feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *Vet. Rec.*, 1978, **103**, 200-202.
- ORR C.M., GASKELL C.J., GASKELL R.M. Interaction of an intranasal combined feline viral rhinotracheitis, feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *Vet. Rec.*, 1980, **106**, 164-166.
- OSTROWSKI S., VAN VUUREN M., LENAIN D.M., DURAND A. A serologic survey of wild felids from central west Saudi Arabia. *J. Wildl. Dis.*, 2003, **39**, 696-701.
- OWENS J.G., NASISSE M.P., TADEPALLI S.M., DORMAN D.C. Pharmacokinetics of acyclovir in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1996, **19**, 488-490.
- PAUL-MURPHY J., WORK T., HUNTER D., MCFIE E., FJELLINE D. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California. *J. Wildl. Dis.*, 1994, **30**, 205-215.
- POFFENBERGER K.L., ROIZMAN B. A noninverting genome of a viable herpes simplex virus 1: presence of head-to-tail linkages in packaged genomes and requirements for circularization after infection. *J. Virol.*, 1985, **53**, 587-595.
- POVEY R.C., JOHNSON R.H. Observations on the epidemiology and control of viral respiratory disease in cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1970, **11**, 485-494.
- POVEY R.C. A review of feline viral rhinotracheitis (feline herpesvirus 1 infection). *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1979, **2**, 373-387.
- POVEY R.C. Feline respiratory diseases. In: Green G.E. (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat*. Saunders: Philadelphia, 1990, 346-357.
- REUBEL G.H., RAMOS R.A., HICKMAN M.A., RIMSTAD E.,

- HOFFMANN D.E., PEDERSEN N.C. Detection of active and latent feline herpesvirus 1 infections using the polymerase chain reaction. *Arch. Virol.*, 1993, **132**, 409-420.
- RIXON F.J., MCGEOCH D.J. Detailed analysis of the mRNAs mapping in the short unique region of herpes simplex virus type 1. *Nucleic Acids Res.*, 1985, **13**, 953-973.
- ROIZMAN B., CARMICHAEL L.E., DEINHARDT F., DE-THE G., NAHMIA A.J., PLOWRIGHT W., RAPP F., SHELDRIK P., TAKAHASHI M., WOLF K. Herpesviridae: definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology*, 1981, **16**, 201-217.
- ROIZMAN B., PELLET, P.E. The family *Herpesviridae*: a brief introduction. In: Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.), *Fields virology*. 4<sup>th</sup> edition. Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001a, 2381-2397.
- ROIZMAN B.A.K.D.M. Herpes simplex viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.), *Fields virology*. 4<sup>th</sup> edition. Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001b, 2399-2460.
- ROTA P.A., MAES R.K., RUYECHAN W.T. Physical characterization of the genome of feline herpesvirus-1. *Virology*, 1986, **154**, 168-179.
- SANDMEYER L.S., KELLER C.B., BIENZLE D. Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells. *Am. J. Vet. Res.*, 2005, **66**, 217-222.
- SCOTT F.W. Virucidal disinfectants and feline viruses. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, **41**, 410-414.
- SHIELDS R.P., GASKIN J.M. Fatal generalized feline viral rhinotracheitis in a young adult cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1977, **170**, 439-441.
- SODEIK B., EBERSOLD M.W., HELENIUS A. Microtubule-mediated transport of incoming herpes simplex virus 1 capsids to the nucleus. *J. Cell Biol.*, 1997, **136**, 1007-1021.
- SPATZ S.J., ROTA P.A., MAES R.K. Identification of the feline herpesvirus type 1 (FHV-1) genes encoding glycoproteins G, D, I and E: expression of FHV-1 glycoprotein D in vaccinia and raccoon poxviruses. *J. Gen. Virol.*, 1994, **75** (Pt 6), 1235-1244.
- SPEAR P.G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cell. Microbiol.*, 2004, **6**, 401-410.
- SPENCER J.A.M., P. Serological survey of sera from survey from lion in Etosha National Park. *South Afr. J. Wildl. Res.*, 1993, **23**, 60-61.
- SPRADBROW P.B., CARLISLE C., WATT D.A. The association of a herpesvirus with generalised disease in a kitten. *Vet. Rec.*, 1971, **89**, 542-544.
- STILES J., MCDERMOTT M., WILLIS M., ROBERTS W., GREENE C. Comparison of nested polymerase chain reaction, virus isolation, and fluorescent antibody testing for identifying feline herpesvirus in cats with conjunctivitis. *Am. J. Vet. Res.*, 1997a, **58**, 804-807.
- STILES J., MCDERMOTT M., BIGSBY D., WILLIS M., MARTIN C., ROBERTS W., GREENE C. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am. J. Vet. Res.*, 1997b, **58**, 338-342.
- STILES J. Feline herpesvirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000, **30**, 1001-1014.
- STILES J. Feline herpesvirus. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2003, **18**, 178-185.
- STILES J., TOWNSEND, WM., ROGERS, QR., ET AL. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *Am J Vet Res*, 2002, **63**, 99-103.
- STUDDERT M.J., MARTIN M.C., PETERSON J.E. Viral diseases of the respiratory tract of cats: isolation and properties of viruses tentatively classified as picornaviruses. *Am J Vet Res*, 1970, **31**, 1723-1732.
- SUSSMAN M.D., MAES R.K., KRUGER J.M., SPATZ S.J., VENTA P.J. A feline herpesvirus 1 recombinant with a deletion in the genes for glycoproteins gI and gE is effective as a vaccine for feline rhinotracheitis. *Virology*, 1995, **214**, 12-20.
- SUSSMAN M.D., MAES R.K., KRUGER J.M. Vaccination of cats for feline rhinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge. *Virology*, 1997, **228**, 379-382.
- SYKES J.E., BROWNING G.F., ANDERSON G., STUDDERT V.P., SMITH H.V. Differential sensitivity of culture and the polymerase chain reaction for detection of feline herpesvirus 1 in vaccinated and unvaccinated cats. *Arch. Virol.*, 1997, **142**, 65-74.
- TEGTMAYER P., ENDERS J.F. Feline herpesvirus infection in fused cultures of naturally resistant human cells. *J. Virol.*, 1969, **3**, 469-476.
- THAM K.M., STUDDERT M.J. Clinical and immunological responses of cats to feline herpesvirus type 1 infection. *Vet. Rec.*, 1987, **120**, 321-326.
- THIRY E. Maladies virales respiratoires. In: Thiry E., *Virologie clinique du chien et du chat*. Point Vétérinaire: Maisons-Alfort, 2002, 91-97.
- THOMAS J., ROUSE B.T. Immunopathogenesis of herpetic ocular disease. *Immunol. Res.*, 1997, **16**, 375-386.
- THOMPSON N.L., SABINE M., HYNE R.H. Herpesviruses isolated from cheetahs. *Aust. Vet. J.*, 1971, **47**, 458.
- TOWNSEND W.M., STILES J., GUPTILL-YORAN L., KROHNE S.G. Development of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to detect feline herpesvirus-1 latency-associated transcripts in the trigeminal ganglia and corneas of cats that did not have clinical signs of ocular disease. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, **65**, 314-319.
- VAN DER MEULEN K., GARRE B., CROUBELS S., NAUWYNCK H. In vitro comparison of antiviral drugs against feline herpesvirus 1. *BMC Vet. Res.*, 2006, **2**, 13.
- VAN VUUREN M., GOOSEN T., ROGERS P. Feline herpesvirus

- infection in a group of semi-captive cheetahs. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 1999, **70**, 132-134.
- VOGTLIN A., FRAEFEL C., ALBINI S., LEUTENEGGER C.M., SCHRANER E., SPIESS B., LUTZ H., ACKERMANN M. Quantification of feline herpesvirus 1 DNA in ocular fluid samples of clinically diseased cats by real-time TaqMan PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, **40**, 519-523.
- WALTON T.E., GILLESPIE J.H. Feline viruses. VII. Immunity to the feline herpesvirus in kittens inoculated experimentally by the aerosol method. *Cornell Vet.*, 1970, **60**, 232-239.
- WARDLEY R.C., ROUSE B.T., BABIUK L.A. Observations on recovery mechanisms from feline viral rhinotracheitis. *Can. J. Comp. Med.*, 1976, **40**, 257-264.
- WARDLEY R.C., BERLINSKI P.J., THOMSEN D.R., MEYER A.L., POST L.E. The use of feline herpesvirus and baculovirus as vaccine vectors for the gag and env genes of feline leukaemia virus. *J. Gen. Virol.*, 1992, **73** (Pt 7), 1811-1818.
- WEIGLER B.J., BABINEAU C.A., SHERRY B., NASISSE M.P. High sensitivity polymerase chain reaction assay for active and latent feline herpesvirus-1 infections in domestic cats. *Vet. Rec.*, 1997a, **140**, 335-338.
- WEIGLER B.J., GUY J.S., NASISSE M.P., HANCOCK S.I., SHERRY B. Effect of a live attenuated intranasal vaccine on latency and shedding of feline herpesvirus 1 in domestic cats. *Arch. Virol.*, 1997b, **142**, 2389-2400.
- WEISS R.C. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 1672-1677.
- WILD P., ENGELS M., SENN C., TOBLER K., ZIEGLER U., SCHRANER E.M., LOEPFE E., ACKERMANN M., MUELLER M., WALTHER P. Impairment of nuclear pores in bovine herpesvirus 1-infected MDBK cells. *J. Virol.*, 2005, **79**, 1071-1083.
- WILLEMSE M.J., CHALMERS W.S., CRONENBERG A.M., PFUNDT R., STRIJDVEEN I.G., SONDERMEIJER P.J. The gene downstream of the gC homologue in feline herpes virus type 1 is involved in the expression of virulence. *J. Gen. Virol.*, 1994, **75** (Pt 11), 3107-3116.
- WILLEMSE M.J., STRIJDVEEN I.G., VAN SCHOONEVELD S.H., VAN DEN BERG M.C., SONDERMEIJER P.J. Transcriptional analysis of the short segment of the feline herpesvirus type 1 genome and insertional mutagenesis of a unique reading frame. *Virology*, 1995, **208**, 704-711.
- WILLEMSE M.J., CHALMERS W.S., SONDERMEIJER P.J. In vivo properties of a feline herpesvirus type 1 mutant carrying a lacZ insertion at the gI locus of the unique short segment. *Vaccine*, 1996, **14**, 1-5.
- WILLIAMS D.L., ROBINSON J.C., LAY E., FIELD H. Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis: results of a prospective clinical trial and data from in vitro investigations. *Vet. Rec.*, 2005, **157**, 254-257.
- WILLOUGHBY K., BENNETT M., WILLIAMS R.A., MCCracken C., GASKELL R.M. Sequences of the ribonucleotide reductase-encoding genes of felid herpesvirus 1 and molecular phylogenetic analysis. *Virus Genes*, 1997, **15**, 203-218.
- YOKOYAMA N., MAEDA K., KAWAGUCHI Y., ONO M., TOHYA Y., MIKAMI T. Construction of the recombinant feline herpesvirus type 1 deleted thymidine kinase gene. *J. Vet. Med. Sci.*, 1995, **57**, 709-714.
- YOKOYAMA N., MAEDA K., FUJITA K., ISHIGURO S., SAGAWA T., MOCHIZUKI M., TOHYA Y., MIKAMI T. Vaccine efficacy of recombinant feline herpesvirus type 1 expressing immunogenic proteins of feline calicivirus in cats. *Arch. Virol.*, 1996a, **141**, 2339-2351.
- YOKOYAMA N., MAEDA K., TOHYA Y., KAWAGUCHI Y., FUJITA K., MIKAMI T. Recombinant feline herpesvirus type 1 expressing immunogenic proteins inducible virus neutralizing antibody against feline calicivirus in cats. *Vaccine*, 1996b, **14**, 1657-1663.
- YOKOYAMA N., FUJITA K., DAMIANI A., SATO E., KUROSAWA K., MIYAZAWA T., ISHIGURO S., MOCHIZUKI M., MAEDA K., MIKAMI T. Further development of a recombinant feline herpesvirus type 1 vector expressing feline calicivirus immunogenic antigen. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60**, 717-723.