

# La fibropapillomatose chez les tortues marines: Etat actuel des connaissances

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2008  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Stéphanie, Virginie BABOULIN**

Née le 6 septembre 1983 , à Nice

---

*Directeur de thèse : M. le Professeur Jacques **DUCOS DE LAHITTE***

---

**JURY**

**PRESIDENT :**  
**M. Gérard Campistron**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

**ASSESSEUR :**  
**M. Jacques Ducos de Lahitte**  
**M. Jean-Yves Jouglar**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1<sup>o</sup> CLASSE

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*  
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*  
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*  
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*  
M. SAUTET Jean, *Anatomie*  
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2<sup>o</sup> CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Dentrées alimentaires d'Origine animale*  
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*  
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*  
M. DUCOS Alain, *Zootechne*  
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Réproduction, Endocrinologie*  
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*  
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*  
M. PICALET Dominique, *Pathologie infectieuse*  
M. SANS Pierre, *Productions animales*  
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**INGENIEUR DE RECHERCHE**

M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique Equine*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*  
M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*  
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*  
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*  
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. DOSSIN Olivier, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du Bétail*  
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et curicoles*  
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
M MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants.*  
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*  
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*  
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*  
Mme TROEGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*  
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL**

Mlle BUCK-ROUCH, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*  
M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie*  
M. SEGUELA Jérôme, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. VERSET Michaël, *Chirurgie des animaux de compagnie*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*  
M. GIN Thomas, *Production et pathologie porcine*  
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction*  
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*  
Mlle TREVENNEC Karen, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

# Remerciements

A Mr le Professeur Gérard Campistron, Enseignant-chercheur en Hématologie-Physiologie à la faculté des sciences pharmaceutiques de Ranguel, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

*Hommages respectueux.*

A Mr Jacques Ducos de Lahitte, Professeur en Parasitologie et Maladies Parasitaires à l'ENVT, qui nous a fait le plaisir et l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,

*Sincère reconnaissance.*

A Mr Jean-Yves Jouglar, Maître de conférences à l'ENVT, Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour, qui nous a fait l'honneur de prendre part à notre jury de thèse,

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.*

A mes parents et à mon frère qui m'ont toujours soutenue, notamment pendant mes périodes de stress la veille des examens ou des oraux (voire même quelques mois avant...),

A mon père que j'admire plus que tout et qui m'a transmis sa passion pour les chiens,

A ma petite maman adorée, avec qui j'ai passé tant de temps au téléphone (malgré son sale caractère) et qui me chouchoute à chaque fois que je rentre à la maison,

*Je vous aime.*

A ma petite Marie, avec qui j'ai passé 5 années plus que formidables ! Durant tout ce temps, tu étais là pour moi, pour me remonter le moral, pour me calmer (quand certaines personnes me mettaient hors de moi), et même pour m'amener à l'hôpital quand j'en avais besoin...Regarder la télé ou aller au cinéma avec toi reste quelque chose de mémorable : personne ne s'implique autant que toi (même une pub peut t'effrayer !). En arrivant ici, je ne connaissais personne, désormais, je repars avec une amie sincère et plein de bon souvenirs.

*Je t'adooore !!*

A Bruno, on s'est souvent pris la tête, et pourtant, on a toujours continué à passer du temps ensemble. Tu auras beau dire le contraire, je sais que tu m'adores et que tu aurais été perdu sans moi dans cette école ! En tout cas, nos soirées télé et nos repas vont me manquer !

*Toi aussi, je t'adore !*

A Sandy (ma petite blonde préférée), Amandine et Claire. Les filles, j'ai adoré nos petits repas et nos goûters.

*Vous me manquerez.*

A Vasco (« chou »), qui nous aura si souvent servi d'excuse pour faire une pause dans nos révisions. Je l'ai vu grandir, faire des bêtises et grossir (un peu), et je l'adore.

A Stan, mon petit chien depuis peu, grâce à qui mes journées sont désormais bien occupées.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
-------------------	----

<b><u>Première partie: Description de l' expansion de la fibropapillomatose à travers le monde et caractérisation des populations atteintes</u></b> .....	12
---	----

1. Répartition géographique et expansion de la maladie au fil des ans: une menace croissante.....14
2. Zones de fortes prévalences: des similitudes quelle que soit la localisation géographique.....15
3. Espèces et populations touchées par la fibropapillomatose.....16

<b><u>Deuxième partie: Recherche de l'agent étiologique et des différents facteurs de prédisposition</u></b> .....	18
--	----

1. Sur la piste du ou des agent(s) étiologique(s) : une recherche longue et difficile.....20
2. Tentatives d'explication des différences de prévalence et d'expression observées lors de fibropapillomatose.....28
  - 2.a.Rôle du parasitisme.....28
  - 2.b.Cofacteurs physiques et chimiques: un rôle réel ?.....31
  - 2.c.Rôle des promoteurs tumoraux /toxines naturellement produits.....34

<b><u>Troisième partie: La fibropapillomatose, aspect clinique et lésionnel, évolution et traitement</u></b> .....	36
--	----

1. Une atteinte principalement cutanée et oculaire.....38
  - 1.a.Aspect morphologique et localisations des lésions.....38
  - 1.b.Aspect histologique des lésions : caractéristiques principales.....38
  - 1.c.Cas particulier des lésions oculaires.....44
2. Atteinte des organes internes.....45
3. Conséquences lésionnelles, profil biochimique et hématologique d'une tortue fibropapillomateuse.....47
4. Evolutions possibles: régression/stabilisation/aggravation.....49
  - 4.a.Cas général.....49

4.b.Les lésions oculaires : peut être un meilleur indicateur de l'évolution de la maladie ?.....	51
4.c.Bilan.....	53
5. Possibilités thérapeutiques.....	55
5.a.Précautions sanitaires.....	55
5.b.Exercice chirurgicale des lésions externes.....	55
5.c.Traitement local non chirurgical.....	56
CONCLUSION.....	58
<b><u>Bibliographie</u></b> .....	60
<b><u>Annexes :</u></b>	
Annexe 1 : Les 7 principales espèces de tortue.....	68
Annexe 2 : USESA et IUCN.....	71
Annexe 3 : Les postulats de Koch.....	73

# Illustrations

<b>Figure 1</b> : Régions touchées par la fibropapillomatose aux îles Hawaii.....	13
<b>Figure 2</b> : Régions de Floride où des tortues fibropapillomateuses ont été trouvées.....	13
<b>Figure 3</b> : Arbre phylogénétique des variants géographiques et d'espèce du THV établi par comparaison de 3 séquences génomiques.....	25
<b>Graphique 1</b> : Répartition des tortues vertes trouvées échouées au sud de la Floride (en dessous du 29° de latitude) de 1980 à 1998, en fonction de leur longueur de courbure de carapace (CCL) et de la présence ou absence de signe de fibropapillomatose (présence ou absence de tumeurs).....	17
<b>Graphique 2</b> : Mesure par PCR quantitative du nombre de copies d'ADN polymérase de THV dans les tumeurs et autres tissus apparemment sains issus de tortues fibropapillomateuses d'Hawaii et de Floride.....	25
<b>Graphique 3</b> : Nombre de copies d'ADN polymérase de THV détecté dans différentes espèces de parasites des tortues.....	30
<b>Photographies 1,2,3</b> : Fibropapillomes cutanés.....	37
<b>Photographie 4</b> : Coupe histologique de peau saine d'une tortue verte ( <i>Chelonia mydas</i> ).....	39
<b>Photographie 5</b> : Coupe histologique de fibropapillome cutané.....	39
<b>Photographie 6</b> : Coupe histologique de fibropapillome conjonctival.....	39
<b>Photographies 7 et 8</b> : Coupes histologiques de fibropapillome cutané.....	41
<b>Photographie 9</b> : Coupe histologique de fibropapillome expérimentalement induit.....	41
<b>Photographie 10</b> : Coupe histologique de fibropapillome cutané .....	43
<b>Photographie 11</b> : Coupe histologique de fibropapillome induit expérimentalement .....	43
<b>Photographie 12</b> : Coupe histologique de fibropapillome cutané induit expérimentalement en tout début d'évolution .....	43
<b>Photographie 13</b> : Coupe de tumeur rénale chez une tortue verte ( <i>Chelonia mydas</i> ) atteinte de fibropapillomatose.....	46
<b>Photographie 14</b> : Tumeur cardiaque au niveau de l'atrium droit observée chez une tortue verte ( <i>Chelonia mydas</i> ) fibropapillomateuse.....	46
<b>Photographie 15</b> : Coupe histologique d'un fibrome rénal d'une <i>Chelonia mydas</i> .....	46
<b>Photographie 16</b> : Oeil présentant des séquelles de fibropapillomatose.....	52
<b>Photographie 17</b> : Lésion conjonctivale fibropapillomateuse en voie d'aggravation.....	52
<b>Photographie 18</b> : Lésion conjonctivale fibropapillomateuse en voie de régression.....	52

<b>Photo 19 et 20</b> : Lésions fibropapillomateuses en « pré-éruption ».....	54
<b>Tableau 1</b> : Détermination du score tumoral en fonction de la taille et du nombre de tumeurs .....	50

# INTRODUCTION

Actuellement, les tortues marines (*Chelonioides*) sont présentes dans tous les océans et mers du globe, à l'exception de l'océan Arctique, avec une nette prédilection pour les zones équatoriales ou péri-équatoriales qui constituent leurs lieux de ponte.

Si le temps de la chasse à grande échelle pour leur viande, leur graisse ou leur carapace, est révolu, toutes les espèces n'en restent pas moins menacées d'extinction. Pêche accidentelle par les palangriers, augmentation de la pollution marine par des déchets flottants (sacs plastiques, filets), développement touristique sur certaines plages de ponte et braconnage, sont autant de menaces qui affectent et déciment les différentes espèces de tortues marines.

A cela s'ajoute l'émergence d'une nouvelle maladie infectieuse : la fibropapillomatose. Encore rare au milieu du siècle dernier, sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis et cette maladie, souvent mortelle, participe désormais à la diminution des populations partout dans le monde.

Au travers de cette étude bibliographique, nous allons donc tenter d'exposer l'état actuel des connaissances concernant la fibropapillomatose des tortues marines. Dans un premier temps, nous présenterons l'étendue de sa répartition passée et présente, ainsi que les différentes catégories d'individus atteintes. Ensuite, nous envisagerons l'étiologie de la maladie et l'existence d'éventuels facteurs prédisposant au développement des symptômes. Puis nous finirons par une présentation clinique, en évoquant les différents aspects lésionnels, évolutifs et thérapeutiques de la fibropapillomatose.



Première partie :

Description de  
l'expansion de la  
fibropapillomatose à  
travers le monde et  
caractérisation des  
populations atteintes

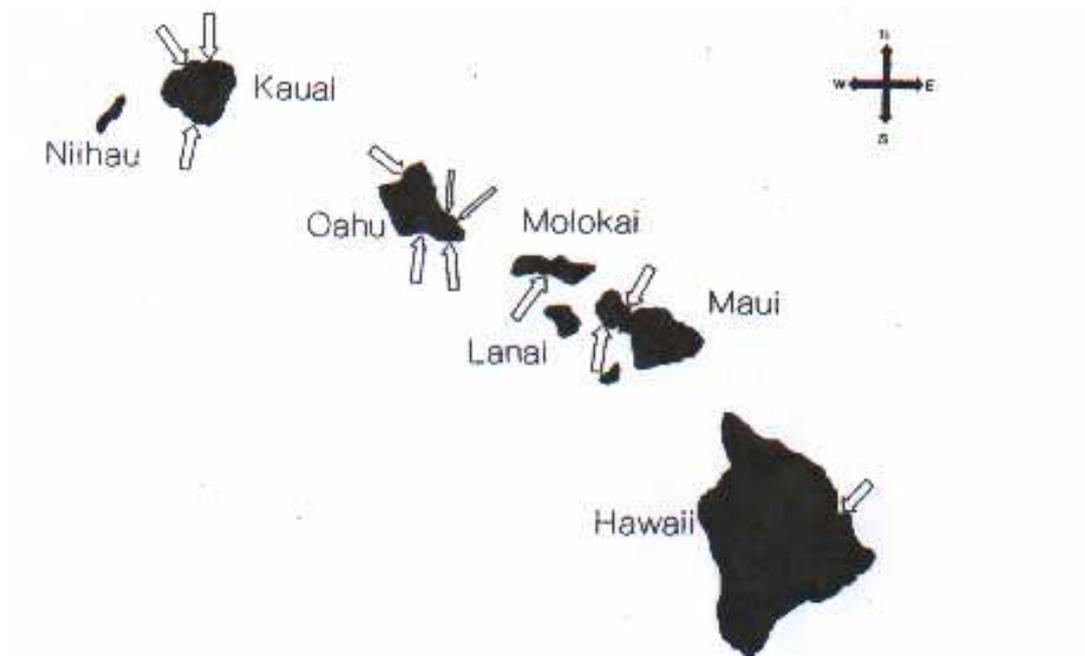


Figure 1: Régions touchées par la fibropapillomatose aux îles Hawaii d'après Balazs G.H et Pooley S.G (12)  
 Les flèches situent les lieux où des tortues fibropapillomateuses ont été découvertes ; leur épaisseur est proportionnelle à l'importance de l'atteinte.



Figure 2: Régions de Floride où des tortues fibropapillomateuses ont été trouvées d'après Foley A.M et al.(26)  
 Les régions où l'on a mis en évidence la maladie sont toutes situées en dessous du 29°N.

## 1- Répartition géographique et expansion de la maladie au fil des ans: une menace croissante

Depuis sa découverte, la fibropapillomatose est devenue une réelle menace pour toutes les tortues marines, quelle que soit leur espèce, car sa prévalence et sa répartition péritropicale et tropicale n'ont cessé de croître depuis les années 1980.

Actuellement, on rencontre de la fibropapillomatose partout dans le monde, avec cependant des taux d'atteinte très variables.

La fibropapillomatose fut pour la première fois décrite en 1938 (62) chez des tortues vertes (*Chelonia mydas*) capturées à Florida Key, en Floride.

En 1958, elle fut documentée pour la première fois dans les îles Hawaii, dans la région de Kaneohe Bay (12), sur l'île d'Oahu. Ce n'est qu'au cours des années 1980 que la fibropapillomatose va prendre des proportions épizootiques dans cette même région ainsi qu'ailleurs dans le monde, notamment en Floride (24,33).

Depuis 1989, Kaneohe Bay est l'une des zones des îles Hawaii où la maladie atteint des taux de prévalence parmi les plus élevés, pouvant aller de 49% à 92% selon le lieu d'étude (12). En 2000, c'était plus de la moitié des tortues vertes qui étaient affectées (15)

Actuellement, à Molokai, autre île hawaïenne, il semble que ce soit plus du tiers des tortues vertes qui sont atteintes (14), or, avant 1985, aucun cas n'avait été rapporté.

La *figure 1* représente les lieux où l'on retrouve de la fibropapillomatose, les flèches étant plus ou moins larges selon le taux de prévalence.

En Floride, dans la fin des années 1930, la prévalence était faible, inférieure à 2% (62).

Puis, à partir de la moitié des années 1980, la prévalence n'a cessé d'augmenter, notamment dans la région très étudiée de l'Indian River Lagoon, IRL, (24). Ehrhart affirme que plus de 50% des tortues marines capturées là-bas entre fin 1985 et début 1986 étaient atteintes de fibropapillomatose.

En 1991, c'est dans cette même région de l'IRL que le premier cas de fibropapillomatose chez une tortue caouanne (*Caretta caretta*), autre espèce de tortue marine, fut diagnostiqué (32).

Ce qu'il est intéressant de noter, c'est qu'au sein même des eaux de Floride, les taux de prévalence diffèrent: la maladie semble plus fréquente le long de la côte ouest (51.9% d'atteinte chez les tortues vertes) que le long de la côte est, côté atlantique (11.9% d'atteinte

chez cette même espèce)(26). De plus, seules les régions situées en dessous de 29° de latitude , soit la moitié sud de la Floride, semblent touchées. *figure 2*

Une épizootie caribéenne c'est également produite à la fin des années 1980 (65). Elle sembla aussi brutale que celle qu'a connu l'IRL au milieu des années 1980. La prévalence aux Barbades a considérablement augmenté depuis 1986, et 70% à 80% des tortues capturées dans cette zone étaient considérées, au début des années 1990, comme atteintes de fibropapillomatose (12).

On retrouve également la maladie à Puerto Rico, à Curaçao et au Venezuela (12). D'autres cas seront rapportés au Belize, aux Bahamas et au Panama (42).

Le Pacifique ne fut pas épargné et fut lui aussi touché, notamment dans la région de Moreton Bay (Queensland, Australie) où la prévalence est connue pour y être élevée avec 40 à 70% d'atteinte (46). De même, des cas de fibropapillomatose ont été détectés au niveau de la côte ouest de l'Australie, à Shark Bay (61)

L'océan indien n'a pas échappé à l'expansion de la maladie. Des cas ont été découverts aux Seychelles et autour de l'île d'Aldabra (33).

En Indonésie, une étude rapporta une prévalence de 21.5% chez les tortues vertes (*Chelonia mydas*) mais aucune atteinte des tortues imbriquées (*Eretmochelys imbricata*) là-bas (1).

Enfin, d'autres cas furent rapportés ailleurs dans le monde: dans le golf de Guinée où la prévalence moyenne de 1998 à 2007 tournait autour de 17% à Corisco Bay (27), dans les eaux cubaines avec, là, une très faible incidence (0.6%) chez les tortues capturées entre 1983 et 1996 au Brésil (51), et enfin, aux Philippines (50).

## 2- Zones de fortes prévalences: des similitudes quelle que soit la localisation géographique

Lorsque l'on compare les différentes régions où l'on trouve des taux d'atteinte importants, on constate que beaucoup présentent des caractéristiques similaires. En effet, il semble que la fibropapillomatose soit surtout associée à des eaux proches des côtes, peu profondes, chaudes, type baies, lagons, estuaires... et plus particulièrement à celles situées à proximité d'une zone de développement urbain ou agricole (12,29,33). Ainsi, il semblerait

qu'une prévalence élevée corresponde à des eaux côtières peu profondes, marquées par la pollution (26). cf. 2<sup>ème</sup> partie, 2.b

### 3- Espèces et populations touchées par la fibropapillomatose

La fibropapillomatose est une maladie qui touche toutes les espèces de tortues marines, mais il semble toutefois qu'il y ait une nette prédisposition à développer des symptômes, chez les tortues vertes (*Chelonia mydas*).

*Chelonia mydas* est la première espèce chez laquelle on a découvert la maladie (62), et, nous l'avons dit, dans certaines régions de Floride ou des îles Hawaïi, c'est plus de la moitié de la population de tortues vertes qui est atteinte (12, 24).

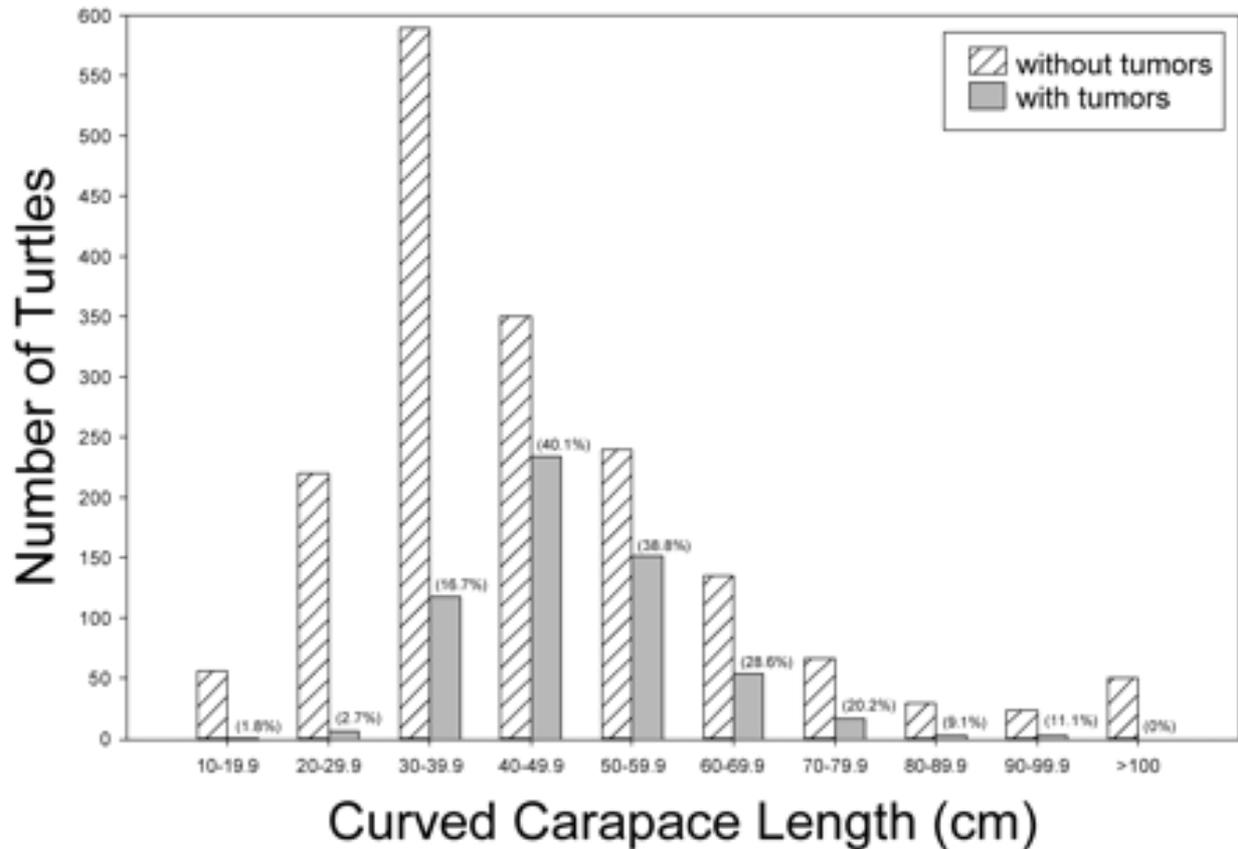
La tortue caouanne est également une espèce très touchée par la maladie, notamment les populations présentes en Floride (33) et au Queensland(46). En 1998, une étude réalisée à Moreton Bay démontra que les tortues vertes étaient cependant plus atteintes que les tortues caouannes (16% d'atteinte chez *Chelonia mydas* contre 6% chez *Caretta caretta*) (5).

De manière moins fréquente, la maladie fut décrite et rapportée chez des tortues luths (*Dermochelys coriacea*) (40), certaines tortues à dos plats (*Natator depressa*) d'Australie, des tortues olivâtres (*Lepidochelys olivacea*) dans le pacifique (33) et au Costa Rica (30), des tortues imbriquées (*Eretmochelys imbricata*) (29, 53). Enfin un taux d'atteinte beaucoup plus faible que celui des tortues vertes a été constaté chez des tortues de Kemp (*Lepidochelys kempii*) présentes en Floride (23). cf annexe 1

Si les sept principales espèces de tortues marines sont bien susceptibles de développer la maladie, la fibropapillomatose ne constitue en fait une réelle menace que pour *Chelonia mydas* et *Caretta caretta*. Ces deux espèces sont, de ce fait, protégées par l'US Endangered Species Act (depuis 1978 pour la tortue verte) et font partie de la liste rouge de l'International Union for Conservation of Nature (IUCN). cf annexe 2

Nous venons de le dire, différentes espèces de tortues marines peuvent présenter la maladie. Toutefois, plusieurs études ont montré que la fibropapillomatose touchait préférentiellement les jeunes (sexuellement immatures), c'est-à-dire les individus de taille intermédiaire dont la courbure de la carapace mesurait de 40 à 70 cm (33, 26, 46) *graphie 1*

Enfin, la maladie, bien que d'abord rapportée chez des populations « sauvages » (62), se développa également dans des élevages auparavant connus comme indemnes. ( Farm Cayman Turtle aux îles Caymans, (31) ).



Graphe 1: Répartition des tortues vertes trouvées échouées au sud de la Floride (en dessous du 29° de latitude) de 1980 à 1998, en fonction de leur longueur de courbure de carapace (CCL) et de la présence ou absence de signe de fibropapillomatose (présence ou absence de tumeurs), d'après Foley A.M et al. (26)

Deuxième partie:

Recherche de l'agent  
étiologique et  
d'éventuels facteurs de  
prédisposition



## 1- Sur la piste du ou des agent(s) étiologique(s) : une recherche longue et difficile.

Dés les premières observations, de par l'aspect épizootique (65) qu'a pris la maladie en Floride et aux îles Hawaii au cours des années 1980, ainsi que de par l'atteinte de populations de tortues marines disjointes ( en milieu sauvage ou en élevage (31)), une étiologie d'origine infectieuse fut envisagée.

En 1989, la mise en évidence, après coloration à l'hématoxyline-éosine de coupes de lésions fibropapillomateuses, d'inclusions intranucléaires éosinophiles ou amphiphiles laisse penser qu'un herpesvirus pourrait être en cause dans l'étiologie de la maladie (41). De telles inclusions ont déjà été observées dans une autre affection cutanée des tortues vertes connue comme étant d'origine herpétique, à savoir la « maladie des taches grises » (Grey Patch Disease). Au cours de cette même étude (41), le papillomavirus a également été envisagé comme possible agent étiologique . Cependant, les techniques utilisées alors pour mettre en évidence de l'ADN de papillomavirus au sein des lésions échouent : peut être cet agent viral n'intervient-il pas dans l'étiologie de la maladie ? peut être que les techniques de l'époque rendaient impossible la détection de ce virus ? A ce moment précis, l'hypothèse d'une origine papillomavirale ne pouvait donc pas être abandonnée.

Très tôt aussi, le rôle des trématodes vasculaires Spirorchides tel *Learedius learedi* est mis en cause. En effet, de nombreux œufs d'origine parasitaire sont mis en évidence dans les capillaires irriguant la portion fibreuse des lésions (41,62). Toutefois, la présence de ces œufs n'apparaît pas systématique : Smith et Coates (62) n'en trouvent que dans environ 50% des 250 tumeurs étudiées, Jacobson et al.(41) ,uniquement sur certaines coupes histologiques de tortues vertes provenant des îles Hawaii. Ainsi, il semble peu probable que de tels parasites vasculaires puissent jouer un rôle primaire dans le développement de la fibropapillomatose.

En 1991, le microscope à transmission électronique permet de caractériser davantage les inclusions intranucléaires découvertes précédemment. Ces inclusions se révèlent être des particules virales immatures, mesurant de 77 à 90 nm de diamètre, et dont certaines semblent acquérir une enveloppe à partir de bourgeonnements de la membrane nucléaire. Par leur taille, leur localisation et leur morphologie, ces particules ressemblent fortement à un agent de la famille des *Herpesviridae* (43).

En 1995, les premières expériences de transmission expérimentale de la fibropapillomatose à partir d'extraits acellulaires de tumeurs sont menées avec succès (34). Un homogénat est préparé à partir de fibropapillomes enlevés chirurgicalement chez quatre tortues vertes donneuses atteintes spontanément. Puis, après des phases de congélation/décongélation/centrifugation, le surnageant, filtré ou non\*, dépourvu donc de contenu cellulaire, est utilisé pour l'inoculation de tortues vertes saines, soit par injection intradermique, soit par scarification. Trois des quatre homogénats (provenant de trois des quatre donneuses) induisent avec succès la formation de fibropapillomes au lieu de l'injection ou de la scarification.

\* l'homogénat acellulaire était filtré au travers d'un tamis dont les trous mesuraient  $0.45\mu\text{m}$  de diamètre afin d'éliminer d'éventuels contaminants bactériens (sauf les mycoplasmes) ou restes de cellules.

Ces tumeurs induites expérimentalement sont histologiquement identiques à celles survenant spontanément. Là encore, le microscope électronique révèle la présence de particules intranucléaires ressemblant à des virus immatures (capside vide ou nucléocapside), notamment à des herpesvirus de par, une fois encore, leur taille, leur localisation et leur aspect morphologique. Cependant, même après observation au microscope à coloration négative des extraits acellulaires, aucun virus intact n'est mis en évidence.

Cette étude prouve donc que l'agent étiologique est un agent infectieux filtrable, mesurant moins de  $0.45\mu\text{m}$  de diamètre. Elle confirme également l'idée selon laquelle les œufs de trématodes vasculaires n'ont aucun rôle primaire dans le développement de la fibropapillomatose.

Si un agent viral est fortement suspecté dans l'étiologie de la maladie, l'absence de mise en évidence au microscope électronique à coloration négative reste un problème. Deux possibilités sont envisageables :

- l'agent viral actif a été détruit suite à un stockage trop long ou suite à la décongélation et préparation de l'extrait à inoculer. Or, on sait que les virus enveloppés tels herpesvirus et rétrovirus sont très sensibles aux conditions de stockage et de manipulation.
- le seuil de détection de la méthode est encore trop élevé par rapport à la très faible concentration de virus actif intact présent. Or, on sait qu'un microscope électronique à coloration négative nécessite au minimum entre  $10^6$  et  $10^9$  particules virales / ml.

Cette étude prouve la transmissibilité de la fibropapillomatose et la très probable implication d'un agent viral. Si l'herpesvirus reste une fois encore suspecté, il n'a pas été isolé et ne répond pas aux postulats de Koch (*cf annexe 3*).

En 1996, on a cherché à caractériser davantage l'agent infectieux filtrable découvert un an plus tôt, et l'on s'est rendu compte qu'un traitement par un solvant organique (chloroforme) et/ou qu'une ultracentrifugation détruisent le pouvoir cancérigène, i.e inducteur de tumeurs, de l'homogénat acellulaire (36). Cette étude fournit donc des informations supplémentaires concernant les caractéristiques dont a besoin l'agent responsable de la fibropapillomatose pour être infectieux, et, par conséquent, d'autres indices quant à son identité.

Tout d'abord, le chloroforme est un solvant organique qui détruit les composés lipidiques : en testant son effet, on teste l'hypothèse selon laquelle l'agent étiologique aurait une composante lipidique (une enveloppe) indispensable à l'expression de son pouvoir infectieux. On sait que pour les virus enveloppés tels herpesvirus ou retrovirus, l'enveloppe virale permet la stabilité du virion dans son environnement, et est indispensable à un attachement et une pénétration intracellulaire efficaces (même si, parfois, les cellules peuvent s'infecter par pinocytose des nucléocapsides). De ce fait, si un virus enveloppé est associé à la fibropapillomatose, on doit obtenir une transmission infructueuse ou fortement diminuée après traitement par un détergent ou un solvant organique tel le chloroforme. Au contraire, si l'agent viral n'est pas enveloppé, comme c'est le cas pour les papillomavirus, les chances de transmission de la maladie après traitement ne devraient pas être réduites. Or, dans cette expérience, aucune des 18 tortues vertes inoculées par des homogénats traités ne développa de fibropapillomatose.

D'autre part, étudions ce que nous a apporté le test de l'ultracentrifugation. L'ultracentrifugation permet une répartition de l'agent dans le surnageant ou le culot selon son coefficient de sédimentation (coefficient donné en unité Svedberg « S »). Cette technique pourrait donc être utilisée, à priori, comme première étape de purification de l'agent viral. Au cours de l'expérience, on s'attend donc à avoir un pouvoir inducteur de tumeurs pour le culot d'ultracentrifugation (là où était censé se concentrer l'agent) supérieur à celui obtenu à partir de l'homogénat non ultracentrifugé. Or, ça a été l'inverse. Les conditions d'ultracentrifugation (vitesse, durée, freinage) ont, semble-t-il, endommagé les particules virales. Pour Herbst et al. (36), cette apparente sensibilité aux conditions d'ultracentrifugation conforte l'idée selon laquelle l'agent recherché est un gros virus enveloppé, un herpesvirus par exemple.

Pour Casey et al. (21), c'est un autre virus enveloppé qui est suspecté être l'agent étiologique recherché : le rétrovirus. Il semble en effet que ce virus soit très répandu au sein des populations de tortues vertes, cette espèce étant, de loin, la plus atteinte par la fibropapillomatose.

En 1998, des tests sérodiagnostics reposant sur le dépistage d'anticorps dirigés contre les antigènes d'herpesvirus sont développés (37). Si l'association entre fibropapillomatose et détection d'anticorps anti-antigènes d'herpesvirus semble effectivement élevée, le manque de spécificité est trop important pour garantir l'efficacité diagnostique de tels tests : l'antigène d'herpesvirus contre lequel l'organisme développe des anticorps n'appartient peut être pas au virus impliqué dans la fibropapillomatose. Malgré tout, cela continue d'aller dans le sens d'un herpesvirus en tant qu'agent étiologique de la maladie.

A cette même époque, les premières tentatives d'identification par PCR (polymerase chain reaction) voient le jour.

Quackenbush et al. (57) tentent d'amplifier une région du gène codant pour l'ADN polymérase d'herpesvirus, région connue comme présentant une séquence d'acides aminés hautement conservée chez plusieurs herpesvirus déjà identifiés et séquencés (64). Ils effectuent ceci dans le but de tester l'hypothèse selon laquelle l'herpesvirus serait l'agent associé au développement de la fibropapillomatose des tortues marines. Un herpesvirus de tortues appelé THV (turtle herpesvirus) est mis en évidence. Ce THV est détecté dans toutes les lésions fibropapillomateuses étudiées provenant de tortues vertes d'Hawaii et de Floride, et se trouve accumulé sous deux à cinq copies par cellule tumorale par la méthode de Southern blot. Ces séquences d'ADN ont également été isolées chez deux tortues caouannes et chez quatre tortues olivâtres, toutes fibropapillomateuses.

Au cours de cette même étude, à partir des amplicons obtenus, des fragments nucléotidiques de 483 paires de bases ont pu être séquencés et comparés. Ceux des tortues vertes de Floride et des tortues caouanne sont semblables et ne diffèrent de celui trouvé chez les tortues vertes des îles Hawaii que par deux acides aminés substitués. La séquence découverte chez les tortues olivâtres, quant à elle, est le résultat de quinze à seize changements nucléotidiques, soit quatre acides aminés changés, dont trois semblent propres à l'espèce (*Lepidochelys olivacea*).

Les séquences d'ADN polymérases des herpesvirus isolés chez ces trois espèces de tortues marines sont donc liées et proches d'un point de vue phylogénétique, et il semble que ce THV

appartient aux *alpha-herpesvirinae* mais constitue un groupe/genre différent de ceux déjà connus.

Ceci sera confirmé quelques années plus tard par Lackovitch et al. (44) : la fibropapillomatose serait associée à une herpesvirose due à un nouvel herpesvirus chelonien de la famille des *alpha-herpesvirinae*, virus qui se trouverait sous la forme de variants relativement proches, bien que différents, selon l'espèce de tortues marines considérée.

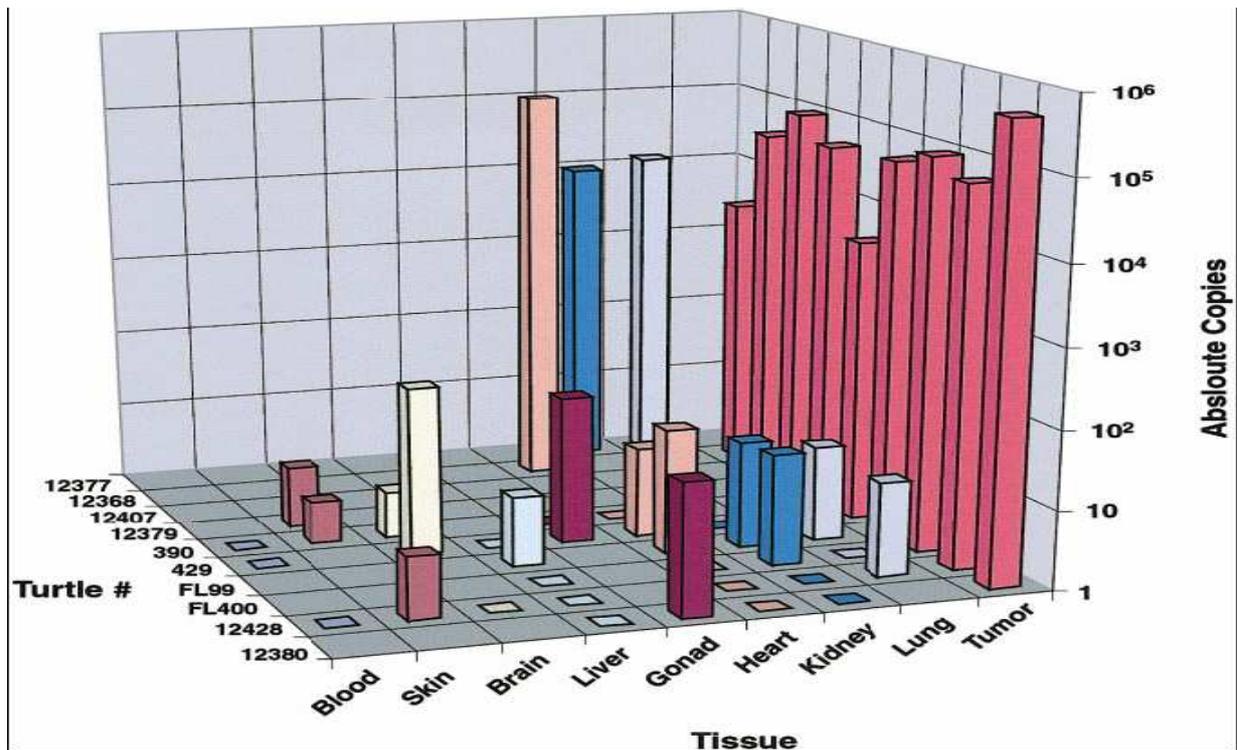
Cependant, le problème est la faible quantité d'ADN polymérase de THV découverte uniquement par PCR dans les tissus autres que la peau et apparemment sains, tels poumons, cœur, reins... (57). C'est grâce au développement de la PCR quantitative en temps réel que ceci trouvera son explication : la présence, dans d'autres tissus, de THV à des taux plus faibles que ceux rencontrés dans la peau (tissu cible pour beaucoup d'*alpha-herpesvirus*) peut représenter une sorte de phénomène métastatique (59, 60). *Graphe 2*

Dans tous les cas, la quantité d'ADN polymérase de THV détectée est de 2.5 à 4.5 log fois plus élevée dans la tumeur qu'elle ne l'est dans un autre tissu/organe, macroscopiquement sain, chez un même individu. La charge virale semble donc liée au stade d'évolution de la tumeur et une charge faible au niveau d'une peau apparemment saine doit correspondre à une infection débutante (60).

En 2001, une nouvelle technique de biologie moléculaire permet un séquençage rapide de la totalité du gène codant pour l'ADN polymérase du THV chez la tortue verte (*Chelonia mydas*). (71).

Une séquence de 4837 paires de bases d'ADN polymérase d'un nouvel herpesvirus associé à la fibropapillomatose est obtenue. L'analyse phylogénétique confirme ce qui a déjà été évoqué (57), c'est à dire son appartenance à la famille des *alpha-herpesvirinae*.

Les études PCR se multiplieront et finiront par confirmer encore et toujours la même chose: si l'ordre, l'orientation et l'homologie d'un certain nombre de gènes du THV font qu'il appartient très probablement à la famille des *alpha-herpesvirinae*, les séquences d'acides aminés sont, quant à elles, bien distinctes de celles des quatre genres actuellement connus d'*alpha-herpesvirus* (à savoir le groupe des *simplexvirus* dont le représentant est le HSV1, celui des *varicellovirus* avec le VZV, celui des virus associés à la maladie de Marek MDV, et enfin, celui des virus apparentés à la laryngotrachéite infectieuse ILTV) (30).



Graph 2 : Mesure par PCR quantitative du nombre de copies d'ADN polymérase de THV dans les tumeurs et autres tissus apparemment sains issus de tortues fibropapillomateuses d'Hawaii et de Floride d'après Quackenbush S.L et al . (60)  
*blood :sang ; skin :peau ; brain :cerveau ; liver :foie ; gonad :gonade ; heart :cœur ; kidney :rein lung :rate ; tumor :tumeur ;*

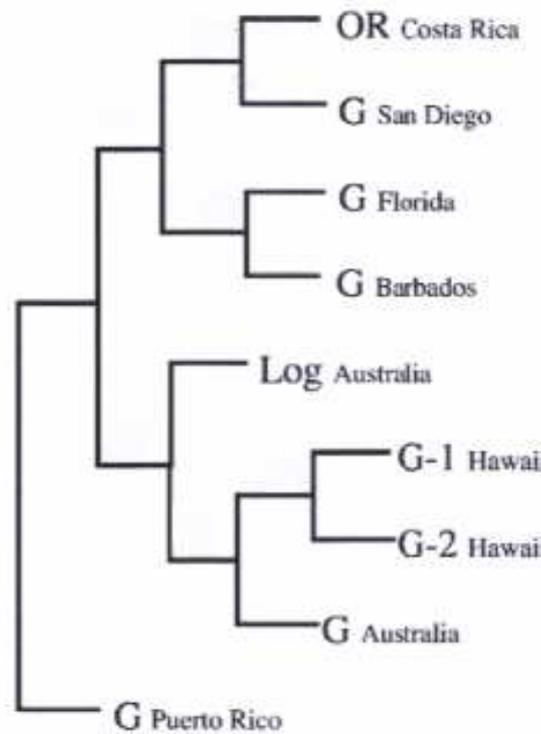


Figure 3: Arbre phylogénétique des variants géographiques et d'espèce du THV établi par comparaison de 3 séquences génomiques(logiciel NEIGHBOR) d'après Greenblatt R.J et al.(30)  
*G :green turtle ; OR :olive ridley ; Log :loggerhead*

Cette étude (30) montrera également que les variations au sein des séquences nucléotidiques du THV associé à la fibropapillomatose ne sont pas liées à l'espèce mais bien à la zone géographique. En effet, il a été constaté une conservation de plus de 96% de la séquence nucléotidique au sein des virus infectant les trois espèces étudiées (à savoir, tortue verte, tortue olivâtre et tortue caouanne), et quatre principaux variants « géographiques » ont été établis : *figure 3*

- le groupe Océan Atlantique, regroupe les séquences de THV issues des tortues vertes de Floride et de la Barbade ;
- le groupe Pacifique moyen, regroupe celles des tortues vertes étudiées provenant d'Hawaii ;
- le groupe Pacifique ouest, regroupe lui les séquences THV découvertes chez les tortues vertes et caouannes d'Australie ;
- le groupe Pacifique Est, regroupe les séquences issues des tortues olivâtres du Costa Rica et des tortues vertes de Californie ;

Le variant isolé chez les tortues vertes de Puerto Rico ne croise avec aucun des groupes définis précédemment et pourrait alors constituer un cinquième groupe, celui des Caraïbes. Les différences de séquences au sein des espèces se trouvant dans une même zone géographique sont dans tous les cas minimales. Pour Greenblatt et al. (30), un même virus THV pourrait facilement infecter plusieurs espèces de tortues marines, d'autant que ces espèces sont connues pour présenter des similitudes génétiques rendant les croisements interspécifiques possibles. Aussi, l'existence de ces variants « géographiques » laisse à penser que ce nouvel herpesvirus associé à la fibropapillomatose est, depuis très longtemps mais sous une forme silencieuse, introduit dans les différentes populations de tortues marines, peut être même avant la montée de l'Isthme du Panama, il y a environ 3 millions d'années (30).

Malgré tout ce que nous venons de dire, malgré toutes ces études qui tendent à démontrer le rôle d'un nouvel herpesvirus dans le développement de la fibropapillomatose, la confirmation de ce THV en tant qu'agent étiologique doit passer par sa purification à partir d'individus atteints, par son isolement en culture cellulaire... c'est à dire doit satisfaire aux postulats de Koch !

Depuis toujours, l'obstacle principal à l'isolement d'un agent étiologique est le manque de sensibilité et de facilité d'utilisation des systèmes de cultures cellulaires *in vitro*. Or, un virus est obligatoirement parasite intra-cellulaire et sa répllication *in vitro* requiert des

lignées cellulaires permissives. En plus, certains virus ne peuvent se propager et se multiplier que dans des lignées cellulaires dérivant de la même espèce hôte.

Or, en 1999, Lu et al (47) réussissent à établir treize lignées cellulaires à partir de tissus prélevés chez une tortue verte fibropapillomateuse. Parmi ces lignées, quatre présentent des caractéristiques bien particulières et inattendues. En effet, au sein de celles dérivant des poumons, testicules, tissus péri-orbitaires et des tumeurs, des agrégats se forment, agrégats dans lesquels sont visibles de petites particules virales nues intranucléaires. Ces inclusions ressemblent à celles déjà évoquées. L'agent infectieux responsable de la fibropapillomatose aurait donc peut être une préférence pour certains tissus et organes.

Ces agrégats « pseudo-tumoraux » présentent le même aspect morphologique et ultra-structural que les tissus ayant développé naturellement, spontanément, la maladie (49). Si des inclusions intra-nucléaires sont bien visibles, comme de précédentes études l'ont montré, Lu et al en 2000 (49) n'isolent non pas des séquences d'herpesvirus mais une séquence ADN présentant des similitudes avec un virus nu type papillomavirus. L'hypothèse d'un *papillomavirus* associé à la fibropapillomatose, déjà suggérée plus tôt, ne peut donc pas totalement être exclue.

Par conséquent, s'il est vrai qu'actuellement, la plupart des études et expérimentations tendent à présenter le THV comme l'agent étiologique de la fibropapillomatose (36,43,44,57,58,59,60), seul son isolement en culture cellulaire et la satisfaction aux postulats de Koch permettront de confirmer ces dires avec certitude. Jusqu'à ce jour, personne n'a pu apporter « la » solution, car les techniques actuelles de cultures cellulaires *in vitro* ne permettent pas d'avancer dans l'isolement de l'agent viral...

## 2-Tentatives d'explication des différences de prévalence et d'expression observées lors de fibropapillomatose

### 2.a. Rôle du parasitisme

Depuis sa découverte (62), des œufs de trématodes spirorchides ont été associés à la maladie. S'ils ont très vite été écartés en tant que cause directe (33), un rôle indirect d'une spirorchidiase dans le développement de la fibropapillomatose reste envisageable (4, 37). Ces parasites, au cours de leurs migrations dans l'organisme, pourraient léser les tissus, favorisant la pénétration de l'agent étiologique, et des infestations massives pourraient débilitier l'hôte rendant son système immunitaire incapable de maîtriser une infection jusqu'alors latente (infection qui finirait donc par s'exprimer) (24).

D'autre part, on a constaté que les fibropapillomes oraux, s'ils sont très fréquents chez les tortues vertes d'Hawaii, sont restés durant longtemps absents, puis désormais rencontrés de manière exceptionnelle chez les tortues vertes de Floride (19,24). Rien ne peut expliquer ceci, si ce n'est la présence beaucoup plus importante d'ectoparasites type *Ozobranchus spp* ou de *Talitroïdea* dans la bouche des tortues vertes d'Hawaii (13). De cette constatation est née l'idée selon laquelle les petites lésions créées par ces parasites dans la cavité buccale aideraient, faciliteraient, la pénétration de l'agent infectieux responsable de la fibropapillomatose.

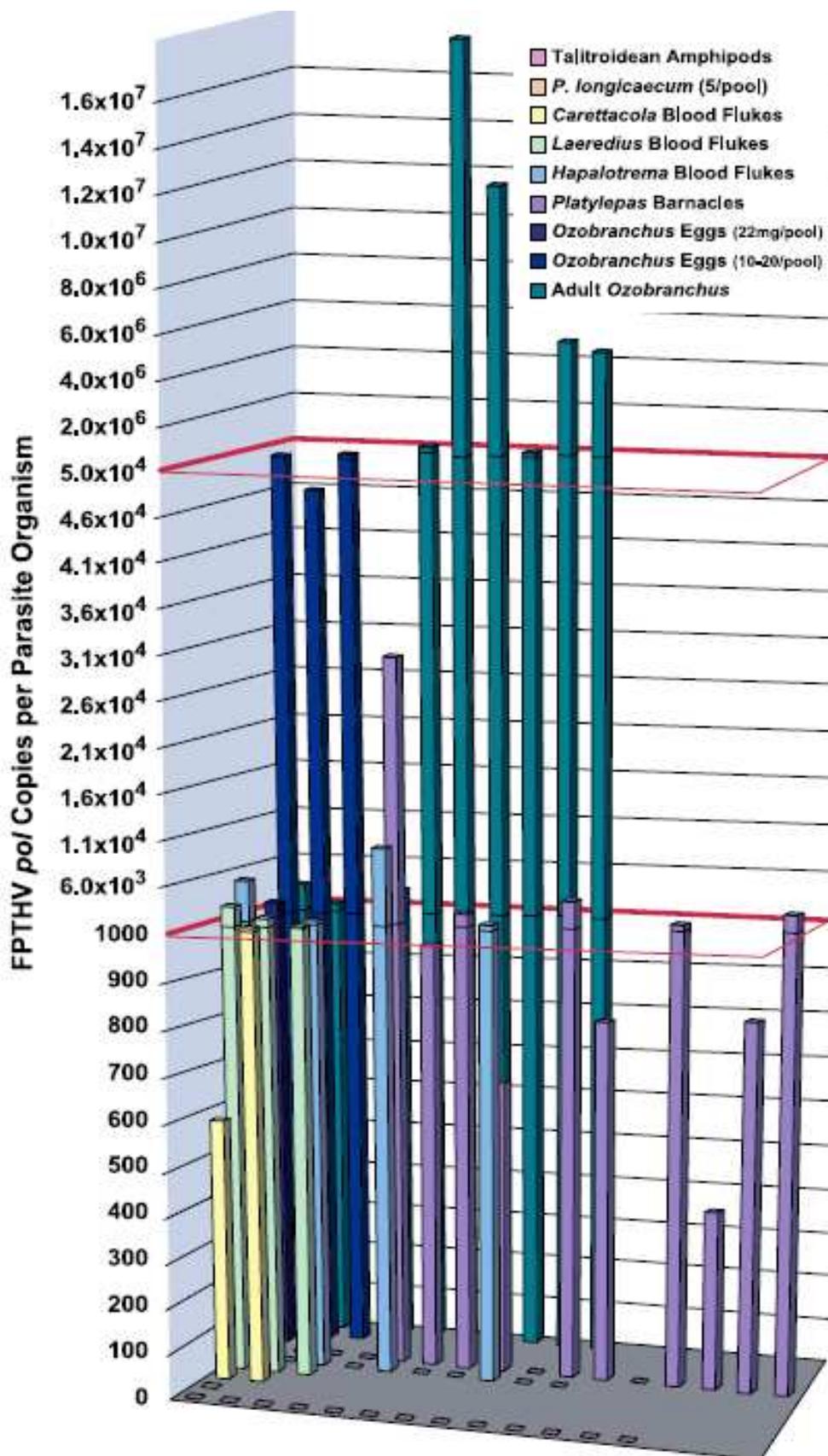
Ce ne sont que quelques années plus tard que le rôle des ectoparasites dans l'étiopathogénie de la maladie fût éclairci. Des sangsues marines de type *Ozobranchus* furent trouvées comme porteuses de charges élevées d'ADN d'herpesvirus de tortue, certains échantillons contenant même jusqu'à dix millions de copies par sangsue (28). De plus, 30% de ces copies étaient associées à des particules de densité identique à celle des virus enveloppés, i.e à du virus sous forme infectieuse. Vu qu'aucun transcrit viral ne fut décelé, les sangsues ne seraient que des « seringues d'injections ». Le rôle de cet ectoparasite en tant que simple vecteur mécanique de transmission du THV fut donc bien démontré. Ceci n'est en rien surprenant : les sangsues sont déjà connues comme étant vecteurs pour d'autres agents infectieux, notamment pour certains agents pathogènes de poissons. Au cours de cette même étude, plusieurs autres parasites avaient été testés : des parasites sanguins (*Caretacola*, hapalotrème...), des parasites vésicaux, des bernacles, des *Talitroïdea*... mais seul *Ozobranchus spp* apparaît comme vecteur mécanique favorisant la transmission du virus.

### Graphique 3

Ce que l'on ne sait pas, c'est comment les sangsues acquièrent de telles charges virales, d'autant que le constituant principal de leurs repas est le sang et qu'aucune virémie n'a jusqu'alors jamais été mise en évidence (44,57,60). L'une des hypothèses émises est que, peut-être, la phase de virémie existe mais serait antérieure à l'apparition des tumeurs (28). Ainsi, au moment où la maladie s'exprimerait, elle aurait déjà disparu et, de ce fait, serait indétectable.

Pour finir, d'autres agents biologiques semblent être impliqués dans le portage et la propagation de l'herpesvirus de tortue, plus particulièrement certains poissons « nettoyeurs » des carapaces : c'est le cas de *Thalassoma duperrey* chez lequel ont été détectées, en quantité importante, des séquences d'ADN du THV (48).

En conclusion, le parasitisme (externe ou interne) et la présence d'autres organismes ayant un contact étroit avec les tortues, tels les poissons nettoyeurs, joueraient un rôle non négligeable dans la transmission du THV entre les individus et/ou pourraient faciliter l'expression d'une infection latente.



Graphique 3 :Nombre de copies d'ADN polymérase de THV détecté dans différentes espèces de parasites des tortues d'après Greenblatt R.J et al.(28)  
 On remarque que seuls les œufs et les adultes d'*Ozobranchus* sont porteurs d'un grand nombre de copies d'ADN pol viral.

## 2.b. Cofacteurs physiques et chimiques: un rôle réel ?

C'est un fait, nous l'avons évoqué dans la première partie, la fibropapillomatose se concentre plus particulièrement au niveau des petits écosystèmes d'eaux chaudes et peu profondes, type baies, lagons, estuaires (1,25,33,46) et plus particulièrement s'ils sont situés à proximité de zone de développement urbain ou agricole (12,24,65).

Afin de déterminer le ou les rôle(s) de cofacteurs dans l'étiopathogénie de la maladie, il convient de déterminer le moment où les tortues marines attrapent l'agent étiologique, qui, rappelons le, reste très probablement un nouvel herpesvirus, le THV.

Si l'on considère que les individus se contaminent précocement, c'est à dire en période pré-natale, à l'éclosion, en post-éclosion ou durant sa période de vie pélagique, les forts taux de prévalence observés et leur répartition ne s'expliqueraient que si les cofacteurs environnementaux jouaient non pas sur la transmission mais sur l'expression de la maladie.

Si, par contre, on considère que les individus se contaminent plus tardivement, au moment où ils rejoignent leur habitat néritique côtier (lieu où ils s'alimenteront et vivront), alors les cofacteurs environnementaux pourraient, en théorie, exercer un rôle à la fois sur la transmission (via la persistance de l'agent infectieux dans le milieu) et/ou sur l'expression de la maladie.

Cette dernière hypothèse semble actuellement la plus probable. D'une part, les tortues les plus fréquemment atteintes sont celles de taille intermédiaire alors qu'on ne dénombre que très peu de cas chez les individus plus jeunes (ceux encore en phase de vie pélagique) (46, 55). D'autre part, les tentatives d'isolement et d'étude de la répartition des variants viraux au sein des différentes régions côtières de Floride, confortent l'idée selon laquelle l'agent étiologique (le THV) serait effectivement acquis au moment où les tortues gagnent leur habitat côtier (23).

Ainsi, les cofacteurs environnementaux pourraient jouer un rôle sur l'expression de la maladie et/ou sur les capacités du milieu à transmettre l'agent infectieux.

De manière générale, baies et lagons fournissent des conditions physiques favorables à tout agent, qu'il soit infectieux ou non (35). Leurs eaux sont, en effet, peu renouvelées, d'où une accumulation possible de contaminants (naturels ou chimiques), d'agents infectieux (entre autre, l'agent responsable de la fibropapillomatose), augmentant ainsi le taux d'exposition des populations s'y trouvant. Ces eaux sont également peu profondes, l'action des UV variant selon la profondeur, et elles sont assez chaudes : le tout favorisera donc plus ou moins la survie des virus, micro-organismes ou autres agents pathogènes.

Ces facteurs purement physiques pourraient ainsi avoir une part de responsabilité dans l'apparition de zones à fortes prévalences fibropapillomateuses.

La capacité des herpesvirus à être transmis entre les tortues via l'eau de mer contaminée existe (22), et dépend nettement de la faculté de l'agent à se maintenir sous forme infectieuse durant une période prolongée. Le, LETV, seul herpesvirus des tortues marines cultivable, fut utilisé comme modèle pour l'évaluation de la persistance des alpha-herpesvirus sous forme infectieuse dans de l'eau salée : il semble que, selon la température, ces herpesvirus, et donc le THV, puissent survivre plusieurs jours sous une telle forme (22), rendant la transmission directe via une eau de mer contaminée possible et non négligeable.

Par contre, la densité des populations de tortues n'aurait aucun rôle dans l'établissement de zones de forte prévalence (26) .

Concernant les effets des polluants/ contaminants chimiques sur l'expression ou la transmission de la maladie, tout reste encore assez flou.

Certains pensent que ces cofacteurs ont eu un rôle déterminant dans la survenue des épizooties débutées au cours des années 1980. En effet, par séquençage du génome des différents variants du THV, Herbst et al. en 2004 (39) montrent que tous dérivent de quatre lignées établies depuis des millions d'années dans les populations de tortues marines , ce que nous avons déjà évoqué. Selon eux, il semble peu probable que les épizooties, apparues à peu près au même instant et un peu partout dans le monde, soient le résultat de mutations spontanées qui auraient touchées ces quatre lignées virales de manière indépendante. Le plus vraisemblable serait, en fait, que des changements dans les facteurs environnementaux et/ou écologiques des zones où la fibropapillomatose est actuellement très présente, auraient induit des mutations des quatre lignées et auraient alors affecté l'expression et/ou la transmission du virus THV.

D'autre part, si l'on se base sur nos connaissances actuelles chez l'Homme, on peut tout à fait envisager les contaminants chimiques des eaux comme cocarcinogènes ou comme agents induisant ici l'activation d'une herpesvirose latente par immunodépression. Chez l'Homme, beaucoup de xénobiotiques sont connus pour leurs effets cocarcinogénétiques donc pourquoi n'en serait-il pas de même chez les tortues marines ?...

Enfin, l'industrialisation semble avoir un effet sur l'expression de la fibropapillomatose uniquement chez les tortues adultes (1), ce qui suggère une possible corrélation entre une durée d'exposition suffisante, à l'agent, au polluant/contaminant, et le développement des tumeurs.

Le problème est qu'il reste encore difficile de documenter l'exposition réelle des tortues aux contaminants qui se retrouvent dans l'eau de mer (35). Les enquêtes de niveaux de résidus se réduisent généralement aux produits qui bio-accumulent ou qui persistent dans l'environnement, or, on sait que des dommages génétiques peuvent tout à fait résulter d'expositions transitoires à des toxiques, expositions qui, de plus, peuvent s'être produites en un lieu autre que celui de l'étude (par exemple, au moment où la tortue mène une vie pélagique dans l'océan).

Actuellement, on ne sait pas décrire les mouvements migratoires des tortues marines durant leur période pélagique. Nous savons seulement que, durant au moins les six premières années de sa vie, une tortue se déplace librement dans l'océan. Elle peut même voyager entre différents continents.

Donc si l'implication des cofacteurs environnementaux dans l'existence et le développement de zones à forte prévalence reste fortement suspectée, rien n'a été clairement démontré : trop de paramètres sont encore aujourd'hui méconnus (les mouvements migratoires, les taux réels d'exposition aux toxiques, la nature même des toxiques pouvant intervenir...).

Ce que l'on suspecte aussi, c'est le rôle de l'Homme dans l'apparition de la maladie dans certaines régions jusqu'alors épargnées. Les tortues, lorsqu'elles sont capturées pour réhabilitation, puis relâchées dans la nature, semblent effectuer des migrations anormales, mouvements qui pourraient conduire à une propagation de l'agent étiologique dans des lieux où, initialement, il n'était pas présent. Ainsi, certains ont considéré que ces mouvements migratoires étaient le lien entre l'épizootie caribéenne (51) et l'apparition actuelle de la fibropapillomatose au Brésil (37).

## 2.c. Rôle des promoteurs tumoraux /toxines naturellement produits

Depuis maintenant une dizaine d'années, on envisage le rôle des cocarcinogènes d'origine naturelle dans la genèse de la fibropapillomatose. Ainsi, des études portant sur une cyanobactérie fréquente dans les zones d'estuaires (*Lyngbya majuscula*) (9) ou sur des dinoflagellés (*Prorocentrum spp*) (45) ont été réalisées.

Ces organismes se développent sur les algues et l'herbe de mer dont se nourrissent les tortues herbivores.

Il a été montré que les zones aux îles Hawaii où les *Prorocentrum lima* et *Prorocentrum concavum* étaient présents à des taux élevés correspondaient à celles de hautes prévalences fibropapillomateuses. Or, *Prorocentrum spp* produit un composé, l'acide okadaïque, pouvant jouer le rôle de promoteur tumoral, composé que l'on retrouve dans les tissus des tortues malades (45).

De même, la présence dans les tissus des tortues fibropapillomateuses de lyngbyatoxine A, composé promoteur de tumeur produit par la cyanobactérie, fut corrélée positivement aux taux de prévalence élevés observés à Moreton Bay en Australie et à Kaneohe Bay, aux îles Hawaii (9).

Certes, ces deux études n'ont pas démontré de réel lien de cause à effet, mais elles confortent l'idée selon laquelle les tortues sont exposées à diverses toxines naturellement produites et surtout, qu'elles sont capables de les assimiler.

Tout ceci évoque l'existence possible d'un promoteur tumoral naturellement produit par des micro-organismes et son action conjointe avec un agent initiateur, le THV : il pourrait s'agir d'un processus de cocarcinogénèse en plusieurs étapes, processus qui, à terme, conduirait à une expression tumorale. Il est donc indispensable de poursuivre les recherches et d'envisager d'autres composants naturellement produits comme participants à l'expression tumorale et donc à la pathogénèse.



Troisième partie :

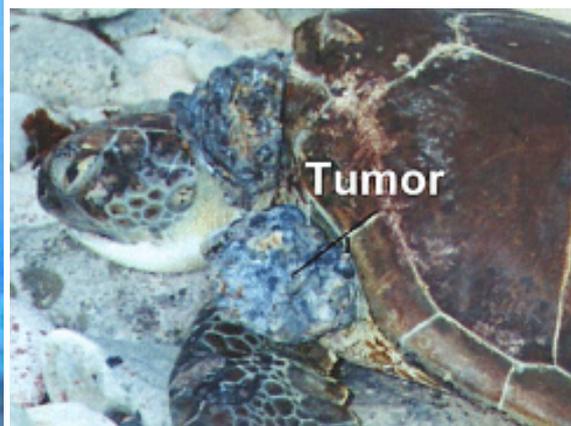
La fibropapillomatose,  
aspect clinique et  
lésionnel, évolution et  
traitement



Photographie 1 : Fibropapillomes cutanés  
d'après URL : <http://www.turtle.org/etm.htm>



Photographie 2 : Fibropapillomes cutanés  
d'après URL : <http://www.turtle.org/tumoursa.htm>



Photographie 3 : Fibropapillomes cutanés  
d'après URL : <http://www.turtle.org/bonaire.htm>

## 1- Une atteinte principalement cutanée et oculaire :

### 1.a. Aspect morphologique et localisations des lésions

Le diagnostic, ou plutôt la suspicion de fibropapillomatose, repose avant tout sur l'observation macroscopique de lésions cutanées et/ou oculaires.

En effet, la fibropapillomatose des tortues marines est une maladie que l'on considère comme néoplasique car caractérisée par la présence de lésions prolifératives cutanées, simples ou multiples (62).

Ces masses ont des tailles et des localisations très variées. Elles peuvent mesurer de 0,1 cm de diamètre à plus de 30 cm de diamètre (33), et touchent préférentiellement les tissus mous, notamment au niveau du cou, des nageoires, des régions axillaire, inguinale et cloacale (41,62). Plastron et dossière peuvent cependant aussi être touchés, notamment au niveau des lignes de suture (41). Enfin, les atteintes oculaires et celles de la cavité orale sont très fréquentes (12,13,20,24).

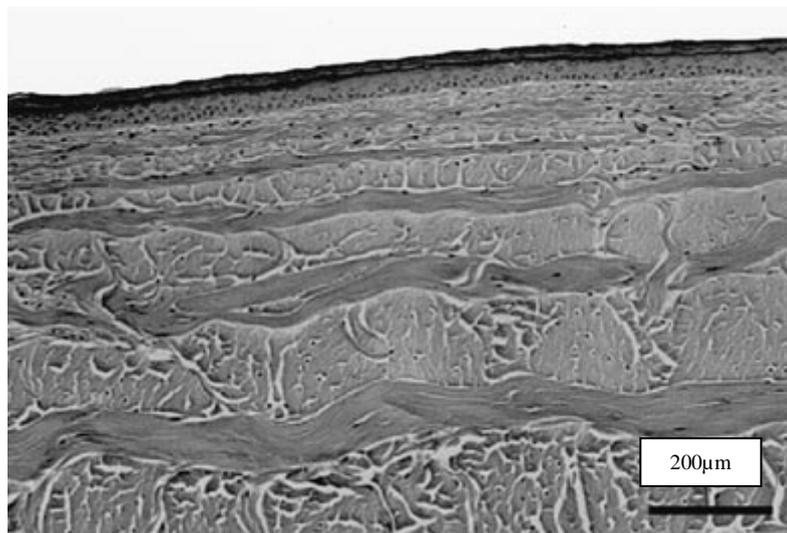
D'un point de vue morphologique, on note une grande diversité dans l'aspect lésionnel. Les plus petites lésions cutanées peuvent être planes, de couleur brun clair ou rosée, avec une surface papillaire ou rugueuse (29,38,41). D'autres seront beaucoup plus grosses, plus volumineuses, plus ou moins pédonculées, avec une surface beaucoup plus verruqueuse et pigmentée, parfois même avec des plages d'ulcération. Souvent, les masses prennent un aspect en « chou fleur ». *photos 1,2,3*

L'expression majoritairement cutanée et oculaire sous forme de masses rend donc aisée la suspicion de fibropapillomatose. Cependant, seul l'examen histologique des lésions permettra un diagnostic de certitude.

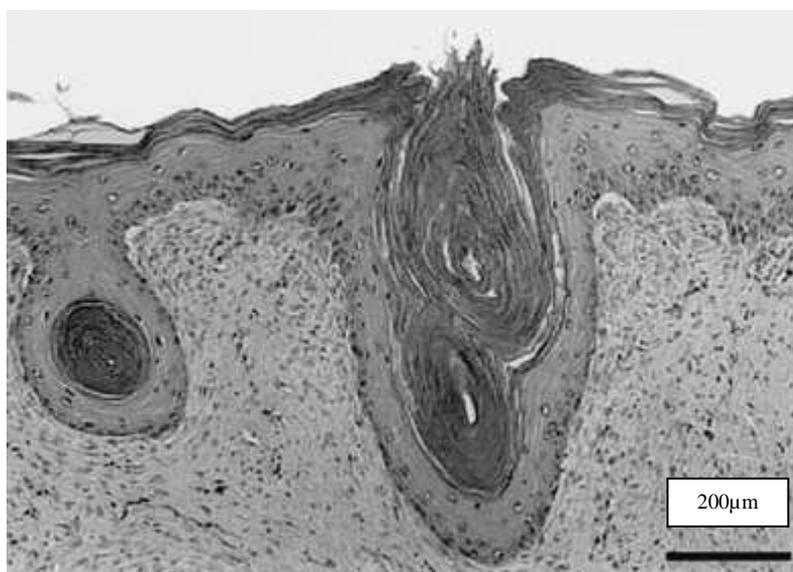
### 1.b. Aspect histologique des lésions : caractéristiques principales

La principale lésion observée lors de fibropapillomatose est une masse qui, comme nous allons le voir, grandit à partir d'une prolifération, à la fois, des cellules épidermiques et des cellules du derme : c'est pour cette raison que l'on parle de fibropapillome.

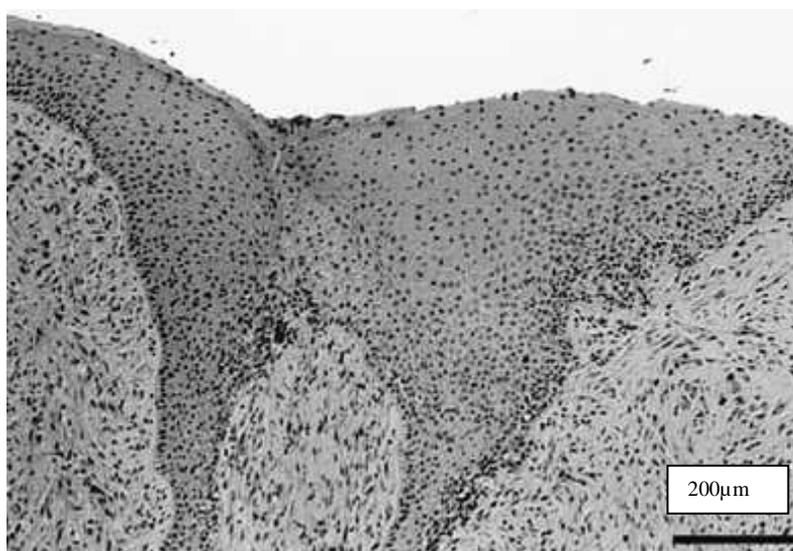
Rappelons pour commencer l'organisation normale d'une structure cutanée de tortue (41) : *photo 4*



Photographie 4 : Coupe histologique de peau saine d'une tortue verte d'après Herbst LH et al. (38)



Photographie 5 : Coupe histologique de fibropapillome cutané d'après Herbst LH et al (38):  
hyperkératose orthokératosique marquée et présence d'inclusions cornées.



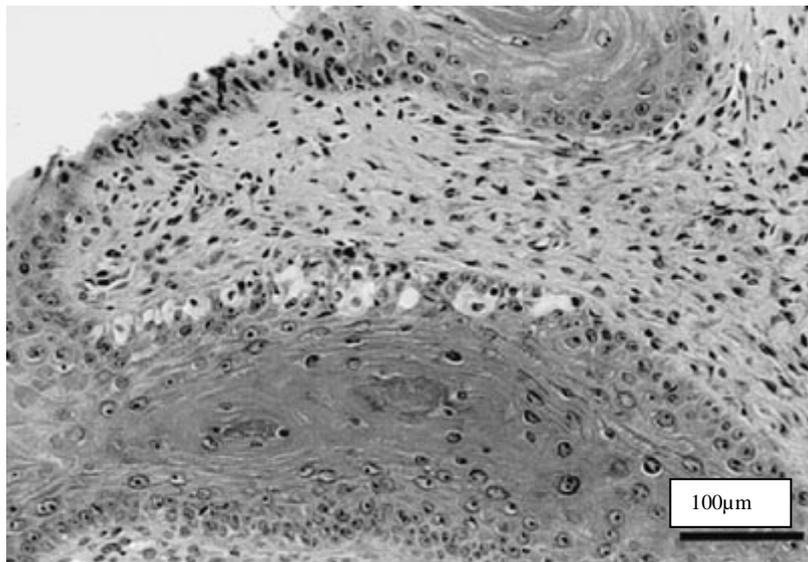
Photographie 6 : Coupe histologique de fibropapillome conjonctival d'après Herbst LH et al (38):  
hyperplasie de l'épiderme marquée sans orthokératose

- l'épiderme correspond à un fin épithélium squameux stratifié, soit de 4 à 7 couches cellulaires recouvertes de squames. Il est constitué d'une strate germinative (*stratum basale*), d'une strate épineuse (*stratum spinosum*), d'une strate granuleuse (*stratum granulosum*) et d'une strate cornée (*stratum corneum*)
- cet épiderme repose sur une membrane basale qui assure sa liaison et sa cohésion avec le derme
- le derme, lui, se subdivise en deux parties : une partie papillaire, située la plus superficiellement, qui renforce l'adhérence derme/épiderme, et une couche réticulaire plus profonde. Le derme papillaire tient son nom de sa surface en papilles qui forment des saillies alternant avec les prolongement épidermiques. Il est constituée d'un fin paquet de collagène, de nombreuses cellules (mononucléées et chromatophores), de petits vaisseaux sanguins. Cette couche est normalement très fine. La portion réticulaire du derme est beaucoup plus épaisse et constituée de grosses couches de collagène, de fibroblastes et d'abondants vaisseaux sanguins. Elle est plus pauvre en cellules.

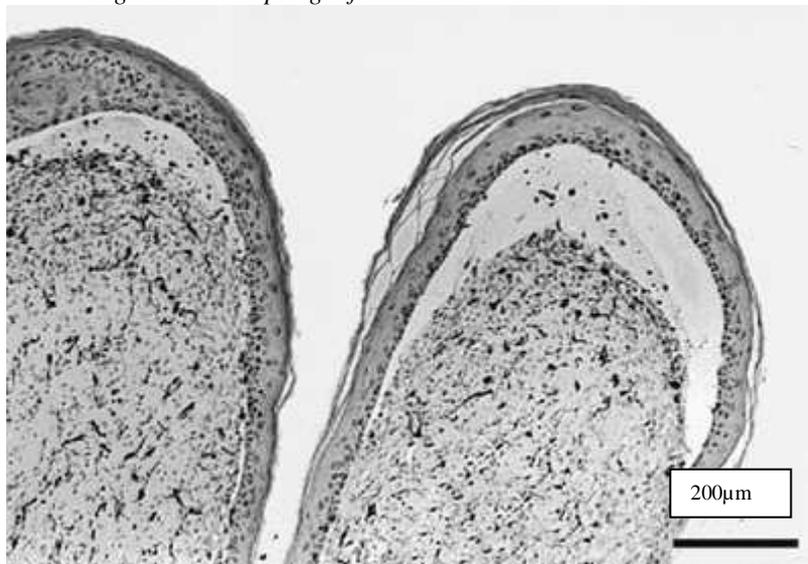
Suite à de nombreuses analyses histologiques des lésions (2,38,41), plusieurs caractéristiques communes se dégagent. Elles concernent aussi bien les fibropapillomes spontanément apparus (survenant de manière naturelle) que ceux expérimentalement induits.

Concernant les modifications de l'épiderme, nous allons retrouver :

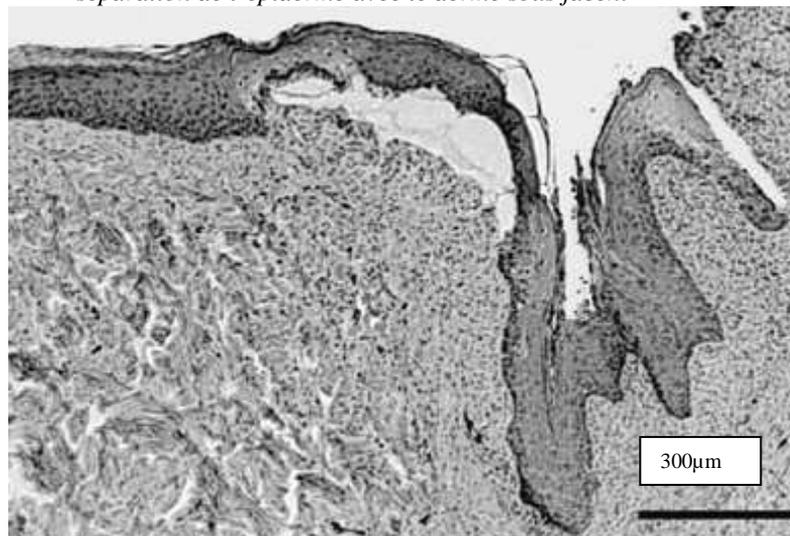
- une hyperplasie plus ou moins marquée de l'épiderme, dont l'épaisseur peut aller de 7 à 15 couches cellulaires (voire plus s'il s'agit de lésions oculaires)
- une hyperkératose orthokératosique avec un *stratum corneum* plus épais que la normale. Ceci s'observe chez toutes les tumeurs étudiées, sauf chez celles prenant naissance là où la peau n'est pas cornée, i.e muqueuse cloacale et conjonctive oculaire. L'hyperkératose peut s'avérer extrêmement marquée et peut aller jusqu'à une rétention sous forme kystique d'inclusions cornées . *photo 5 et 6*
- de nombreuses figures d'acanthose (épaississement anormal de la couche épineuse)
- une dégénérescence des cellules basales par gonflement (*photo 7*) ou vacuolisation, le tout conduisant à des décollements derme/épiderme et formation de crevasses (*photo 8*). Ces crevasses, en s'agrandissant, font que l'épiderme situé au dessus se nécrose (*photo 9*) ou s'ulcère.



Photographie 7 : Coupe histologique de fibropapillome cutané d'après Herbst LH et al (38) :  
*dégénérescence par gonflement des cellules basales*



Photographie 8 : Coupe histologique de fibropapillome cutané d'après Herbst LH et al (38) :  
*séparation de l'épiderme avec le derme sous jacent*



Photographie 9 : Coupe histologique de fibropapillome expérimentalement induit d'après Herbst LH et al (38) :  
*formation d'une crevasse entre le derme et l'épiderme avec dégénérescence focale de la couche la plus superficielle de l'épiderme.*

- une dégénérescence par gonflement ou vacuolisation des cellules les plus superficielles du *stratum spinosum*, associée à une acantholyse ( destruction des adhérences intercellulaires)
- la présence de cellules des strates épineuse et cornée hypertrophiées avec des vacuolisations intracytoplasmiques contenant, parfois et surtout en début d'évolution de la lésion, des inclusions intranucléaires éosinophiliques ( par coloration hématoxyline-eosine HE). Ces inclusions se révèlent denses aux électrons (*cf 2<sup>ème</sup> partie, 1*)

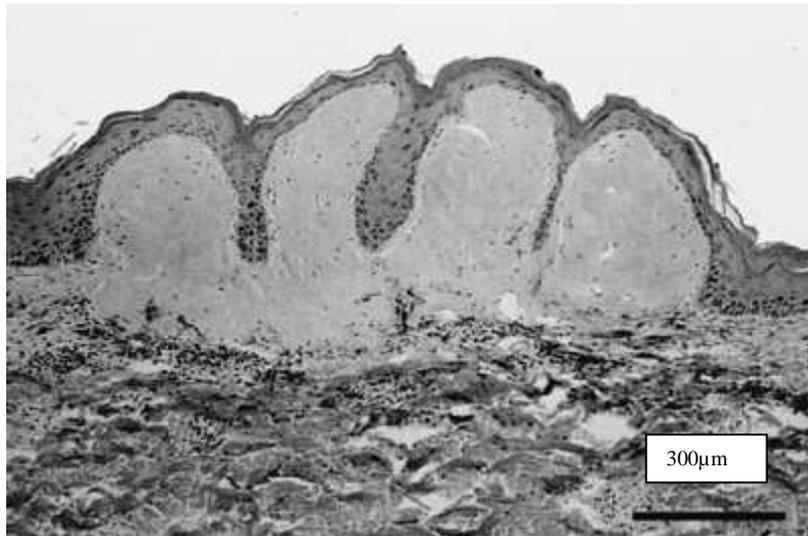
Bien que toutes ces particularités soient communes aux lésions fibropapillomateuses induites ou spontanées, il semble que les foyer de dégénérescence par gonflement soient beaucoup plus nombreux lors de l'induction expérimentale (38).

Pour ce qui a trait au derme, les modifications pathologiques vont être les suivantes :

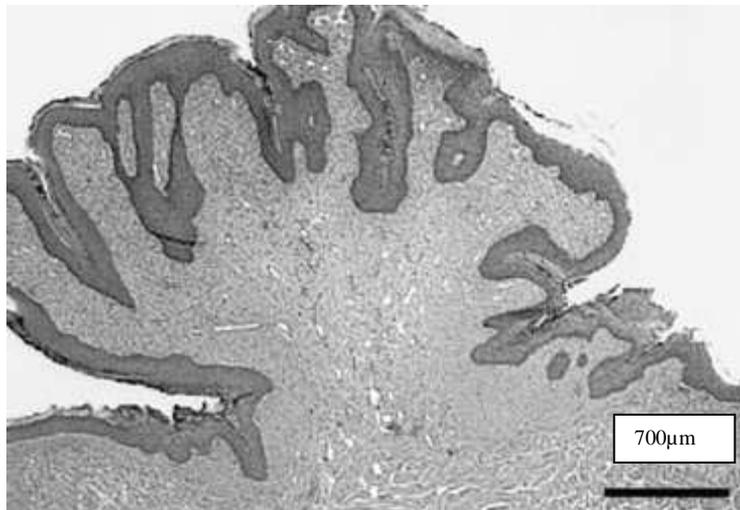
- une prolifération importante des fibroblastes dans le derme papillaire, avec des fibroblastes bien différenciés noyés dans une masse dense de collagène
- un derme papillaire par conséquent très épaissi avec une distinction zone réticulaire/zone papillaire nette
- de manière assez fréquente, une prolifération du derme papillaire sous forme de grosses « tiges » fibrovasculaires dans l'épiderme avec donc formation de projections papillaires *photos 10,11*

D'un point de vue chronologique (38), tout commence par une prolifération localisée des fibroblastes dans le derme papillaire et par une légère prolifération des kératinocytes de la strate germinative (*photo 12*). A partir de cet instant, au fur et à mesure que la lésion (le nodule) grossit, l'épiderme s'épaissit et prend un aspect rugueux. Certaines tumeurs se mettent à développer des projections papillaires tandis que d'autres gardent un aspect relativement plat. Puis des changements dégénératifs et lytiques se produisent au niveau des *stratum basale* et *spinosum*, bien que toujours tôt au cours de la maladie, ce qui conduit à la formation de crevasses et zones de décollements entre derme et épiderme. Suite à cela, il pourra y avoir apparition de plages nécrosées ou ulcérées.

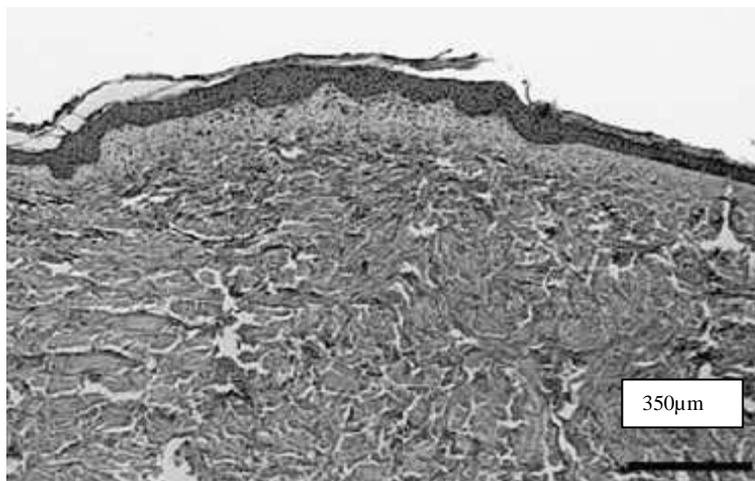
Enfin, une prolifération fibroblastique importante à partir du derme papillaire pourra permettre un aplanissement des lésions qui perdront alors leur aspect rugueux/ verruqueux de surface pour apparaître comme lisses. La composante fibrovasculaire dans de telles lésions sera donc largement majoritaire devant la composante épithéliale.



Photographie 10 : Coupe histologique de fibropapillome cutané d'après Herbst LH et al (38) :  
*prolifération fibreuse du derme papillaire dans l'épiderme hyperplasie avec formation de projections papillaires, derme papillaire épaissi, limite derme papillaire/réticulaire marquée*



Photographie 11: Coupe histologique de fibropapillome induit expérimentalement d'après Herbst LH et al (38) :  
*formation de projections papillaires.*



Photographie 12 : Coupe histologique de fibropapillome cutané induit expérimentalement en tout début d'évolution d'après Herbst LH et al (38) :  
*hyperplasie modérée de l'épiderme et légère prolifération cellulaire dans le derme papillaire*

Les différentes caractéristiques histologiques décrites précédemment servent donc à diagnostiquer avec certitude une fibropapillomatose déjà fortement suspectée par observation de lésions cutanées macroscopiquement très évocatrices. En plus de permettre l'établissement d'un diagnostic de certitude, la mise en œuvre des études histologiques a permis d'avancer dans la connaissance de l'agent responsable de la maladie (*cf 2<sup>ème</sup> partie, 1.*)

### 1.c. Cas particulier des lésions oculaires

Si l'expression de la fibropapillomatose est avant tout cutanée, elle est aussi largement oculaire. Il a été suggéré que le développement de tumeurs au niveau de la sphère oculaire faisait invariablement partie de la progression et de l'évolution de cette maladie (18).

D'un point de vue macroscopique, les lésions oculaires présentent, tout comme les cutanées, de grandes différences dans leur aspect et leur pigmentation (20). Deux patterns histologiques ont d'ailleurs été décrits selon la localisation initiale de la tumeur :

- les fibropapillomes débutant au niveau du limbe, de la conjonctive ou à la jonction cutanéomuqueuse des paupières sont, le plus souvent, polypoïdes ou pédonculés avec un degré d'arborisation élevé ;
- ceux débutants sur la cornée sont plutôt multinodulaires, sessiles et avec un degré d'arborisation plus faible ;

La coloration reste variable. Les masses sont souvent très pigmentées d'où un aspect noirâtre/verdâtre, mais parfois, elles peuvent apparaître dépigmentées avec par conséquent une teinte plus rosée/blanchâtre.

Souvent, plus la lésion est grosse, plus elle est verruqueuse. Parfois, elle semblera plus lisse (18).

Quoi qu'il en soit, ces masses ont généralement une croissance très rapide vers l'extérieur. Elles peuvent s'ulcérer et finissent par devenir localement invasives, diminuant rapidement et considérablement les capacités visuelles des individus affectés.

D'un point de vue histologique, nous allons retrouver les principales modifications observées dans un fibropapillome cutané, à quelques différences près. Les fibropapillomes oculaires sont tous constitués d'un épithélium hyperplasié reposant sur un stroma de collagène épaissi, riche en fibroblastes activés et bien vascularisé. Mais ici, l'épithélium peut atteindre une épaisseur plus importante de plus de 30 couches cellulaires. D'autre part, l'hyperkératose

orthokérotosique n'est pas systématique. Elle n'est observable qu'aux endroits où l'on trouve un épithélium stratifié squameux corné, et de ce fait, n'apparaît pas au sein de lésions cornéennes (20,41) *photo 6*.

## 2- Atteinte des organes internes :

Lors de fibropapillomatose, des tumeurs peuvent se développer au sein d'organes internes tels poumons, reins, cœur, tube digestif (12,20,33). Le système nerveux central semble, quant à lui, toujours épargné (70).

Cette atteinte viscérale apparaît moins fréquente que l'atteinte cutanée et/ou oculaire. Selon les études, de 30 à 40% des tortues ayant des fibropapillomes externes présentent conjointement une ou plusieurs lésions internes (4,70). Le développement de ces lésions viscérales intervient, semble-t-il, tardivement au cours de la maladie, en général après deux ans (38), et il n'y aurait aucune relation entre le nombre de tumeurs externes et l'apparition de telles atteintes. Jusqu'à présent, aucun cas de lésions internes sans tumeurs externes n'a été rapporté (70), mais ceci vient peut être du fait qu'il est désormais impossible d'autopsier une tortue saine, toutes les espèces étant protégées.

Par ailleurs, des masses sont susceptibles de se développer dans la cavité buccale : aux îles Hawaii, plus de la moitié des tortues vertes fibropapillomateuses présentent une atteinte orale ou oropharyngée (7), avec des masses pouvant envahir glotte, palais mou, palais dur, pharynx et larynx (7,70).

Macroscopiquement, les tumeurs viscérales sont plutôt lisses, fermes et de couleur blanche (38,70). Certaines masses glottiques peuvent prendre un aspect en « chou fleur » (70). En général, leur taille varie entre 0.1 et 20 cm de diamètre (33,56). Les tumeurs pulmonaires et rénales ont tendance à être bien circonscrites et renferment fréquemment des formations kystiques. Les tumeurs intestinales peuvent être aussi bien sessiles que pédonculées.

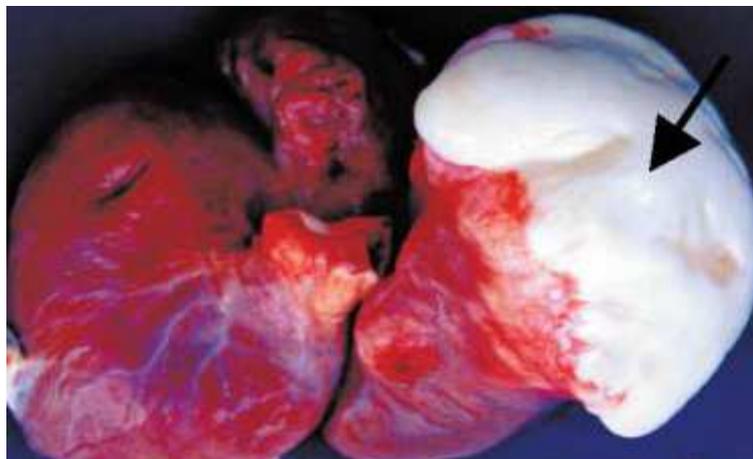
L'atteinte cardiaque est possible mais elle touchera préférentiellement l'atrium droit (70).

*Photos 13, 14, 15*

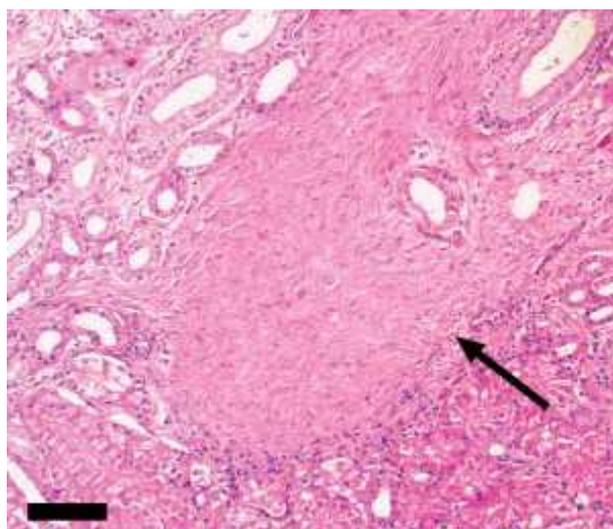
La composante épithéliale des tumeurs viscérales garde quasiment toujours un aspect histologique normal (sauf parfois quelques foyers d'hyperplasie dans l'épithélium bronchique) (38). Ainsi, les lésions internes sont avant tout fibromateuses, et non



Photographie 13 : Coupe de tumeur rénale chez une tortue verte atteinte de fibropapillomatose d'après Work T.M et al.(70)



Photographie 14 : Tumeur cardiaque au niveau de l'atrium droit observée chez une tortue verte fibropapillomateuse d'après Work T.M et al.(70)



Photographie 15 : Coupe histologique d'un fibrome rénal d'une *Chelonia mydas* d'après Work T.M et al.(70) : la flèche montre une projection de tissu conjonctif et de fibroblastes qui englobe et comprime le tubule rénal adjacent.

fibroépithéliales comme le sont les masses oculaires et cutanées. Lors de fibropapillomatose, trois grands types de lésions internes peuvent donc être observés : myxofibrome\*, fibrome\*, fibrosarcome\* (toujours de bas grade de malignité).

Les fibromes prédominent au niveau des poumons, des reins, du système musculo-squelettique, tandis que le myxofibrome se retrouve surtout sur les intestins et la rate(70). Le fibrosarcome de bas grade de malignité touchera avant tout le cœur, avec, nous l'avons dit, une atteinte préférentielle de l'atrium droit, mais il correspondra également à certaines tumeurs du nasopharynx et des tissus temporo-mandibulaires (8).

\* Remarque : un myxofibrôme contient une abondante matrice de protéoglycanes qui fixe la coloration Bleu alcian-PAS (acide periodique de Schiff). Fibromes et fibrosarcomes en sont dépourvus et ne prennent donc pas cette coloration.

### 3- Conséquences lésionnelles, profil biochimique et hématologique d'une tortue fibropapillomateuse :

Les profils biochimiques et hématologiques vont découler, pour partie, du dysfonctionnement ou des gênes occasionnés par les lésions elles même. Taille, localisation et nombre des tumeurs vont contribuer à une diminution progressive de l'état général de l'animal et éventuellement à sa mort.

En effet, les fibropapillomes cutanés, lorsqu'ils sont situés, par exemple, en région axillaire, vont gêner la locomotion (41), limitant donc les déplacements, et vont favoriser une fonte musculaire (plastron creux, émaciation plus ou moins marquée) (4). Tout ceci pourra conduire à un état de léthargie (26).

De même, les masses oculaires ou péri-oculaires peuvent fortement et rapidement diminuer les capacités visuelles, ce qui contribuera à réduire l'appétit à se nourrir et/ou à échapper aux prédateurs.

Les fibropapillomes développés dans la cavité orale entraveront, quant à eux, la prise alimentaire, d'où anorexie et carences (4,14,15), voire la respiration, s'il y a notamment atteinte de la glotte (7).

Enfin, les lésions viscérales, lorsqu'elles s'étendent, vont directement interférer avec le fonctionnement normal de l'organe (33), modifiant donc les paramètres biochimiques correspondants (modification des paramètres rénaux par exemple).

En réalité, on s'est rendu compte que la sévérité de la maladie (fonction de la taille, du nombre et de la localisation des lésions) et sa chronicité étaient positivement corrélées avec la détérioration des conditions physiques et des paramètres physiologiques de l'animal malade (67).

Au niveau biochimique, plusieurs modifications sont fréquemment observées chez les tortues les plus sévèrement atteintes :

- une hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie et hypoglobulinémie (1,3,6,26,67,68).  
On pense que cette hypoprotéïnémie est due, pour partie, au mauvais état général des individus gravement affectés, émaciés et cachectiques (68) ;
- une diminution des quantités circulantes en cholestérol et triglycérides (6,26),  
découlant, là encore, d'une altération de l'état général suite à léthargie et anorexie (6) ;
- une azotémie (6,67) , certains pensent qu'elle s'explique par le processus tumoral ;
- des déséquilibres électrolytiques (6,26) avec notamment une hypocalcémie et une hyposidérémie. L'hypocalcémie découlerait de l'hypoprotéïnémie et l'hyposidérémie serait une réponse physiologique de l'organisme envers un processus infectieux (6) :

Tous s'accordent à dire que l'observation de telles modifications biochimiques sont indicatrices d'une fibropapillomatose chronique et sévère.

De la même façon, les paramètres hématologiques ne se trouveront affectés que chez les individus les plus gravement atteints. Il s'agira :

- d'une anémie arégénérative modérée (1,3,26,67) , certains attribuent cette anémie aux co-infestations fréquentes par les trématodes spirorchides vasculaires (1) , pour d'autres, elle résulterait d'une maladie chronique, sous-entendue une fibropapillomatose chronique (3) ;
- une immunosuppression associée à un stress chronique (3,4,68) , elle se caractérise par une hétérophilie, une lymphopénie et une éosinopénie (3,63,67). Cette immunosuppression n'est pas un pré-requis au développement de la maladie car les statuts immunitaires des tortues saines ou faiblement affectées ne diffèrent pas (69,71). Il s'agit donc bien d'une conséquence d'une atteinte chronique et sévère (68,69). Le taux de gamma globulines se trouve également diminué , la réponse à médiation humorale doit être déprimée (68).
- une bactériémie est enfin souvent constatée (majoritairement à *Vibrio spp*) (69).  
L'immunosuppression augmenterait la susceptibilité des individus à développer des

infections bactériennes systémiques. Cette bactériémie pourrait, en plus, expliquer la débilitation observée alors en phase tardive de la maladie. Chez les reptiles, une bactériémie peut, à elle seule, être responsable d'anorexie et léthargie, et elle s'accompagne de changements métaboliques, désordres électrolytiques et modifications hématologiques (hétérophilie, leucopénie, anémie) (69).

Finalement, un constat ressort de ces différentes études : le profil hémato-biochimique semble être le reflet de la sévérité et de la chronicité de la maladie (4,6,67,68). Beaucoup aimeraient pouvoir utiliser ces résultats afin d'évaluer le statut sanitaire d'un individu ou de donner un pronostic. Ceci est pourtant impossible. Les valeurs usuelles établies pour chaque paramètre ne sont pas forcément extrapolables à la totalité des individus (6). Il faudrait en fait davantage de données de façon à établir des valeurs de référence spécifiques à chaque espèce de tortue et à chaque mode de vie (libre ou en captivité). En plus, certaines modifications hématologiques ou biochimiques sont peut être dues, non pas à la fibropapillomatose, mais à la spirorchidiase qui se développe fréquemment secondairement. Or, les effets de cette dernière sur les paramètres sanguins restent encore méconnus, et donc à explorer.

#### 4- Evolutions possibles: régression/stabilisation/aggravation :

##### 4.a. Cas général

Des études réalisées sur des tortues vertes de Floride suggèrent que la croissance tumorale est optimale durant l'été, c'est à dire au moment où l'eau se réchauffe (26). Les tumeurs de nombreuses tortues atteignent, de ce fait, une taille plus ou moins invalidante simultanément à la fin de l'été.

Pour Bennett et al (17), la période déterminante dans l'évolution des lésions se situe au moment du troisième été. Jusque là, toutes les tumeurs ont tendance à croître et à se multiplier. A partir de ce troisième été, si beaucoup d'individus voient leur état s'aggraver, certains, au contraire, vont présenter des lésions en voie de stabilisation, voire même de régression. Cette régression peut prendre jusqu'à deux étés, période au terme de laquelle la ou les masses peuvent devenir invisibles à l'œil nu.

En fait, tous s'accordent sur un point : la fibropapillomatose constitue un facteur de mortalité important chez les tortues marines aujourd'hui, mais une stabilisation, voire une guérison par disparition plus ou moins importante des lésions, reste possible et se produit (15,17,24,41,65,70).

Cependant, il semble que seuls les adultes atteints puissent présenter une telle évolution dans le cours de la maladie : la fibropapillomatose dévaste donc surtout les populations de tortues sexuellement immatures (17).

Malgré cette possibilité, l'aggravation reste l'évolution la plus fréquente. Elle se traduit par un nombre et une taille croissante des lésions gênant la locomotion, l'alimentation ou la respiration des individus atteints. Les tortues sont anorexiques, affaiblies, souvent émaciées, variablement immunodéprimées, et elles finissent en général par mourir, non pas directement de fibropapillomatose, mais par mise en place de déséquilibres métaboliques trop importants ou développement de maladies opportunistes (2,68,69). Ainsi, l'association d'une fibropapillomatose et d'une spirorchidiasse sévère, favorisée par l'immunodépression, constitue un facteur important de mortalité, réduisant considérablement la durée de survie de l'animal (4).

La fibropapillomatose est donc une maladie susceptible de s'aggraver, se stabiliser ou régresser. Tout le problème est donc de savoir, pour un individu atteint, que risque d'être son devenir ? Y a-t-il, finalement, un moyen de présager du sens d'évolution de la maladie ? Il semble que oui ! Le score tumoral, dont le but premier était la classification des individus selon leur niveau d'atteinte, est aujourd'hui considéré comme un indicateur fiable de l'évolution de la maladie (17,26,67).

Balazs et Pooley (12) puis Work et Balazs (67) établirent une méthode de notation des tortues fibropapillomateuses basée à la fois sur le nombre et la taille des tumeurs externes visibles . *tableau 1*

Tableau 1 : Détermination du score tumoral en fonction de la taille et du nombre de tumeurs.

d'après Work et Balazs (67)

	Score tumoral			
	0	1	2	3
Taille des tumeurs				
A : <1cm	0	1-5	>5	>5
B : 1-4cm	0	1-5	>5	>5
C : >4-10cm	0	0	1-3	>4
D : >10cm	0	0	0	>1

*Exemple : une tortue présentant 6 masses de plus de 1cm de diamètre et 2 masses de taille comprise entre 5 et 10 cm se verra attribuer un score tumoral de 2*

Il a été montré que ce score reflète le degré de sévérité de l'atteinte et le statut hématobiochimique (67), donc physiologique de l'animal considéré. Ainsi, il pourrait aider à prédire le devenir de chaque malade. Dans l'étude réalisée par Bennett et al (17), 72% des tortues présentant des lésions régressives étaient notées « 1 », 29% étaient notées « 2 ». Aucune tortue notée « 3 » n'a vu son état s'améliorer ou se stabiliser. De plus, toutes les lésions ayant rétrogradé jusqu'à devenir invisibles à l'œil nu étaient de taille inférieure à 5 cm de diamètre, c'est à dire de catégorie « A » ou « B ».

D'autre part, il a été montré que les tortues sévèrement notées ( quelques notes 2 mais surtout des notes 3) ont plus de chance d'être immunodéprimées (67,68) et de développer secondairement des infections bactériennes systémiques (2,69). Ces tortues auront donc plutôt tendance à voir leur état de santé s'aggraver.

Par conséquent, la connaissance du score tumoral de chaque tortue fibropapillomateuse peut aider dans l'établissement d'un pronostic à long terme. Toutefois, cet indicateur n'est pas parfait. Une tortue ayant un score tumoral de 3 a vu son état s'améliorer avec, en 16 mois, régression des lésions à une note de 1. A l'inverse, une tortue notée à 1 a, malgré tout, vu son état s'aggraver rapidement jusqu'à obtenir une note de 3 en 11 mois seulement (15).

#### 4.b. Les lésions oculaires : peut être un meilleur indicateur de l'évolution de la maladie ?

Pour Bennett et al. (18), l'atteinte oculaire fait invariablement partie de la progression d'une fibropapillomatose et, selon eux, un examen oculaire minutieux permettrait une meilleure connaissance du statut sanitaire des tortues marines vis à vis de cette maladie. Une tumeur corporelle, lorsqu'elle régresse jusqu'à complète disparition, ne laisse aucune trace, aucune cicatrice, tandis qu'un œil fibropapillomateux, même guéri, présentera toujours des séquelles, traces du passage de la maladie.

De ce fait, si aucune tumeur n'est visible au niveau cutané et oculaire, et si l'examen des yeux est tout à fait normal, il est fort probable que l'animal n'a jamais eu la maladie.

Si la tortue présente des tumeurs corporelles mais aucune masse oculaire, il est quasiment certain qu'il s'agit d'un cas de fibropapillomatose en régression, avec très probablement présence de séquelles au niveau de l'œil anciennement atteint. Une conjonctive cicatrisée se reconnaîtra à sa décoloration et surtout à la disparition des plis qui caractérisent une conjonctive normale, saine (*photo 16*). Sur les 245 tortues fibropapillomateuses étudiées, seules 8 ne furent jamais vu avec des tumeurs oculaires. Ces tortues avaient toutes des

Photographie 16 : Oeil présentant des séquelles de fibropapillomatose d'après Bennett P. et al.(18)



*Notez la décoloration blanchâtre et l'aspect lissé de la conjonctive postérieure cicatrisée*

Photographie 17 : Lésion conjonctivale fibropapillomateuse en voie d'aggravation d'après Bennett P. et al.(18)



Photographie 18 : Lésion conjonctivale fibropapillomateuse en voie de régression d'après Bennett P. et al.(18)



tumeurs cutanées semblant régresser avec le temps, et 6 d'entre elles présentaient des séquelles, signes d'une cicatrisation de lésions oculaires.

Lorsqu'une ou plusieurs tumeurs oculaires sont encore présentes, leur description permet, toujours selon Bennett (18), de savoir si l'animal réussit ou non à lutter et à contenir la maladie :

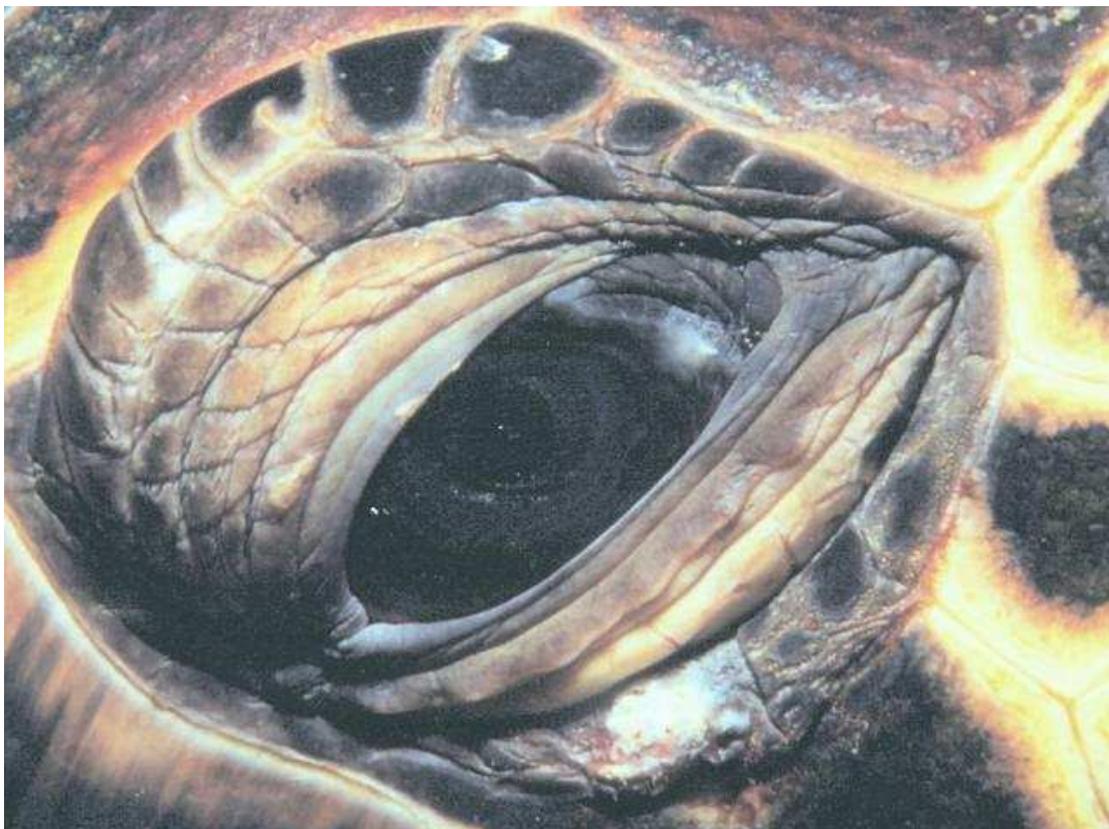
- une lésion oculaire en aggravation aura une teinte blanchâtre/rosâtre, sera verruqueuse, polypoïde ou pédonculée *photo17*
- une lésion en stabilisation/régression prendra un aspect plus lisse, une coloration grisâtre voire noirâtre et pourra persister sous la forme d'une petite « perle noire » *photo 18*. Si une tortue présente de telles tumeurs, il est fort probable que son atteinte cutanée finisse, elle aussi, par régresser ou se stabiliser.

Par ailleurs, Bennett (18) décrit un œil dit en « pré-éruption » qui serait un signe précoce d'une fibropapillomatose en tout début d'expression. En effet, une décoloration blanchâtre sous forme de ligne ou de ponctuations ainsi qu'un gonflement de la conjonctive oculaire (le plus souvent la postérieure) étaient visibles chez toutes les tortues étudiées ayant développé quelques mois plus tard des tumeurs oculaires et cutanées. *photos 19, 20*

#### 4.c. Bilan

Par conséquent, si beaucoup de tortues, notamment les juvéniles, décèdent des suites d'une fibropapillomatose et de ses conséquences, certaines peuvent malgré tout s'en sortir et contenir la maladie. L'utilisation du score tumoral associée à un examen oculaire approfondi pourra servir à l'établissement d'un pronostic pour chaque individu atteint.

Photo 19 et 20 : Lésions fibropapillomateuses en « pré-éruption » d'après Bennett P. et al.(18)



*Sur ces deux photographies, on note, au niveau de la conjonctive postérieure, des ponctuations blanches. La persistance des plis conjonctivaux permet de faire la distinction entre ces lésions dites « pré-éruptives » et des lésions cicatrisées (dépourvues alors de plis en lieu de la cicatrisation)*

## 5- Possibilités thérapeutiques :

### 5.a. Précautions sanitaires

La fibropapillomatose ayant très tôt été considérée comme une maladie infectieuse, certaines précautions sanitaires se sont vite avérées nécessaires. Leur mise en application rapide avait pour objectif de prévenir toute possibilité de contamination iatrogène lors de manipulations des individus atteints, notamment lors de l'identification des tortues. A la fin des années 1980, l'identification se faisait par mise en place de bague au niveau d'une nageoire. Il avait donc été conseillé de minutieusement nettoyer puis stériliser tout objet servant à percer ou transpercer la peau des tortues entre chaque utilisation . Balazs et Jacobson (11) préconisèrent la stérilisation froide par trempage du matériel dans du glutaraldéhyde activé aussi longtemps que possible. Dans les zones où la fibropapillomatose était endémique, ils conseillèrent également d'utiliser deux jeux de matériels : l'un pour les tortues atteintes, l'autre pour les saines, chaque jeu devant bien sûr être stérilisé entre chaque animal.

Actuellement, le risque de contamination iatrogène lors de l'identification des tortues a disparu suite à l'utilisation de transpondeurs électroniques (matériel à usage unique). Ce système fut développé car il avait été montré que l'apparition de fibropapillomes cutanés était favorisée sur les zones de « piercing » de la peau servant à placer la bague(15).

### 5.b. Exérèse chirurgicale des lésions externes

Une exérèse chirurgicale précoce des masses cutanées apparaît comme étant une bonne alternative thérapeutique (41,44), l'agent étiologique étant probablement viral (le THV) et surtout mal connu.

En effet, chez la plupart des tortues, une exérèse précoce des fibropapillomes cutanés semble présenter une efficacité, à la fois sur la lésion (et donc sur les désagréments liés à sa localisation, sa taille) et sur la présence de l'herpesvirus suspecté d'être à l'origine de la maladie (le THV). Ainsi, lorsque les marges d'exérèses sont larges et la lésion encore de petite taille, c'est à dire en tout début d'apparition, la récurrence dans les deux mois sera nulle et la guérison souvent complète (41,44). Pour des tortues élevées en captivité et bénéficiant donc d'un suivi régulier, une chirurgie précoce dès l'apparition des premières lésions cutanées sera bénéfique, voire localement curative (41).

Concernant les tumeurs oculaires et péri-oculaires, là encore une exérèse précoce pourra être préconisée. De ce fait, on évitera les désagréments liés à la localisation même de la lésion (diminution voire perte de la vision et ses conséquences). La guérison des fibropapillomes péri-orbitaires après chirurgie est convenable. Par contre, lorsque la cornée est atteinte, l'infiltration souvent profonde de celle-ci rend la kératectomie difficile et ne garantit donc pas un effet curatif total. La cryothérapie ou l'ablation au laser pourraient, par exemple, constituer des alternatives thérapeutiques intéressantes dans ce genre de cas (20).

### 5.c. Traitement local non chirurgical

Un traitement moins invasif qu'une chirurgie par application topique de pommade ou injection d'un médicament pourrait présenter un intérêt certain. En 2002, Morris et Balazs (54) testèrent l'efficacité d'un médicament encore expérimental sous sa forme pommade ou injectable. Si l'application de pommade sur des fibropapillomes cutanés semblait inefficace, l'injection de produit à la base des lésions se révéla, quant à elle, prometteuse, certaines finissant par nécroser en 3-4 semaines.

Actuellement, la principale option thérapeutique reste l'exérèse chirurgicale des masses qui se trouvent à un stade précoce d'évolution, ou celles dont la localisation peut interférer avec les activités normales de l'animal. Le développement de traitements locaux moins invasifs pourrait présenter un intérêt pour les individus n'ayant que quelques lésions minimales. Concernant les lésions internes, il s'agit toujours de découvertes fortuites lors de l'autopsie des individus. Les méthodes de diagnostic d'atteintes viscérales, par imagerie ou endoscopie, étant limitées, la possibilité d'intervenir chirurgicalement avant l'apparition d'une défaillance organique est quasiment nulle.



# CONCLUSION

Depuis son apparition au cours des années 1980, la fibropapillomatose reste une des préoccupations majeures des chercheurs en biologie marine.

Cette maladie néoplasique, dont les lésions vont, entre autre, entraver la locomotion, diminuer la prise alimentaire ou générer des dysfonctionnements organiques, favorise peu à peu une baisse de l'état général des individus qui finissent, la plupart du temps, par mourir des suites d'infections systémiques ou de désordres métaboliques trop importants.

De par sa répartition mondiale sous forme épizootique ou enzootique, la fibropapillomatose qui, rappelons le, touche préférentiellement les jeunes, décime petit à petit les différentes populations de tortues marines, notamment celles de *Chelonia mydas* et *Caretta caretta*. Si les autres espèces semblent actuellement beaucoup moins touchées par la maladie, peut être verrons-nous, d'ici quelques années, une explosion du nombre de cas au sein de ces populations. N'oublions pas qu'il y a à peine cinquante ans, elle ne touchait que sporadiquement les tortues vertes aux îles Hawaii.

Aujourd'hui encore, le principal problème réside en la méconnaissance de l'agent étiologique et des mécanismes étiopathogéniques. Si tous s'accordent à dire qu'un virus est responsable de cette maladie, sa nature reste très discutée. Nombreux sont ceux qui croient en l'intervention d'un nouvel alpha-herpesvirus : le THV. Malheureusement, personne n'est en mesure d'affirmer qu'il s'agit là de l'unique agent causal.

L'éventuel rôle des cofacteurs environnementaux ou des toxines naturelles dans les mécanismes de développement des lésions reste, lui aussi, fortement suspecté de par les localisations des zones de forte prévalence, mais jamais démontré.

Tant qu'autant d'incertitudes ou interrogations persisteront, il sera difficile d'établir des plans de lutte réellement efficaces. D'ici quelques dizaines d'années, l'avancée des recherches, dans la connaissance de l'étiologie, dans les domaines du diagnostic et de la thérapeutique, permettra-t-elle, peut-être, l'éradication de cette menace.

**AGREMENT ADMINISTRATIF**

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que  
**Mlle BABOULIN Stéphanie, Virginie**  
a été admis(e) sur concours en : 2003  
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 Juillet 2008  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

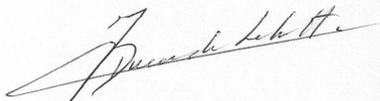
Je soussigné, Jacques DUCOS DE LAHITTE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
autorise la soutenance de la thèse de :

**Mlle BABOULIN Stéphanie, Virginie**

intitulée :

« La fibropapillomatose chez les tortues marines : Etat actuel des connaissances »

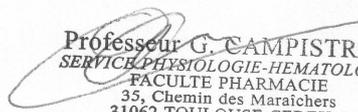
**Le Professeur**  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
**Professeur Jacques DUCOS DE LAHITTE**



**Vu :**  
**Le Directeur**  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
**Professeur Alain MILON**



**Vu :**  
**Le Président de la thèse :**  
**Professeur Gérard CAMPISTRON**



**Professeur G. CAMPISTRON**  
*SERVICE PHYSIOLOGIE-HEMATOLOGIE*  
FACULTE PHARMACIE  
35, Chemin des Maraichers  
31062 TOULOUSE CEDEX 4  
Tél. : 05.62.25.68.20  
Fax : 05.62.25.98.15

**Vu le : 20 NOV. 2008**  
**Le Président**  
de l'Université Paul Sabatier  
**Professeur Gilles FOURTANIER**



# Bibliographie

- 1 ADNYANA W., *et al.* (1997) Observation of fibropapillomatosis in Indonesia, *Australian. Veterinary Journal.*, **75**(10), 737-742.
- 2 AGUIRRE A.A, *et al.* (1994) Evaluation of hawaiian green turtles (*Chelonia mydas*) for potential pathogens associated with fibropapillomas, *Journal of Wildlife Diseases*, **30**(1), 8-15.
- 3 AGUIRRE A.A, *et al.* (1995) Adrenal and hematological responses to stress in juvenile green turtles (*Chelonia mydas*) with and without fibropapillomas, *Physiological Zoological*, **68**, 831-854.
- 4 AGUIRRE A.A, *et al.* (1998) Spirorchidiasis and fibropapillomatosis in green turtle from the hawaiian islands, *Journal of Wildlife Diseases*, **34**(1), 91-98.
- 5 AGUIRRE A.A, *et al.* (2000) Survey of fibropapillomatosis and other potential diseases in marine turtles from Moreton Bay, Queensland, Australia, In: Proceedings of the 19th Annual Symposium of Sea Turtle, 2-6 March 1999, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**443**, p36.
- 6 AGUIRRE A.A, *et al.* (2000) Blood biochemistry values of green turtles, *Chelonia mydas*, with and without fibropapillomatosis, *Comparative Haematology International*, **10**, 132-137
- 7 AGUIRRE A.A, *et al.* (2002) Pathology of oropharyngeal fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*), *Journal of Aquatic Animal Health*, **14**, 298-304.
- 8 AGUIRRE A.A, *et al.*,(2002) Low grade fibrosarcomas in green turtles : is fibropapillomatosis going amuck ?, In: European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians 4<sup>th</sup> scientific meeting, Heidelberg, Germany, 8-12 May 2002.
- 9 ARTHUR K., *et al.* (2008) The exposure of green turtle (*Chelonia mydas*) to tumour promoting compounds produced by the cyanobacterium *Lyngbya majuscula* and their role in aetiology of fibropapillomatosis, *Harmful algae*, **7**, 114-125.
- 10 BALAZS G.H, *et al.* (1986) Fibropapillomas in hawaiian green turtle, *Marine Turtle Newsletter*, **39**, 1-3
- 11 BALAZS G.H, JACOBSON E.R (1990) Health advisory for fibropapilloma disease, *Marine Turtle Newsletter*, **49**, p27

- 12 BALAZS G.H, POOLEY S.G (1991) Current status of fibropapillomas in the hawaiian green turtle, *Chelonia mydas*, In: Research Plan For Marine Turtle Fibropapilloma, NOAA Technical Memorandum NMFS SWFSC-**156**, 47-57.
- 13 BALAZS G.H, *et al.* (1997) Occurrence of oral fibropapilloma in the hawaiian green turtle: differential disease expression, *Marine Turtle Newsletter*, **76**, 1-2
- 14 BALAZS G.H, *et al.* (1998) Growth rates and incidence of fibropapillomatosis in hawaiian green turtle utilizing coastal foraging pastures at Palaau, Molokai, In: Proceedings of the 17th Annual Symposium of Sea Turtle, 4-8 March 1997, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC-**415**, 130-132
- 15 BALAZS G.H, *et al.* (2000) Manifestation of fibropapillomatosis and rates of growth of green turtles at Kaneohe Bay in the hawaiian islands, In: Proceedings of the 18th International Sea Turtle Symposium, 3-7 March 1998, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC-**436**, 112-114.
- 16 BARRAGAN A.R, SARTI L. (1994) A possible case of fibropapilloma in Kemp's kempii, *Marine Turtle Newsletter*, **67**, p27
- 17 BENNETT P., BENNETT U.K, BALAZS G.H (2000), Photographic evidence fore regression of fibropapillomas afflicting green turtles at Honokowai, Maui, in the Hawaiiin islands, In: Proceedings of the 19th Annual Symposium of Sea Turtle, 2-6 March 1999, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**443**, 37-39.
- 18 BENNETT P., BENNETT U.K, BALAZS G.H (2001), The eyes have it :manifestation of ocular tumors in an ohana of green turtles of Honokowai, West Maui, Hawaii, In: Porceeding of the 21<sup>st</sup> Annual Sea Turtle Symposium, 24-28 February 2001, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC-**528**, 74-76.
- 19 BRESETTE M.J, *et al.* (2003) The first report of oral tumors associated with fibropapillomatosis in florida, USA, *Marine Turtle Newsletter*, **101**, 21-23.
- 20 BROOKS D.E, *et al.* (1994), Ocular fibropapillomas of green turtles (*Chelonia mydas*), *Journal of Aquatic Animal Health*, **14**, 298-304.
- 21 CASEY R.N, *et al.* (1997), Evidence for retrovirus infections in green turtles *Chelonia mydas* from the Hawaiian islands, *Diseases of Aquatic Organisms*, **31**, 1-7.
- 22 CURRY S.S, *et al.* (2000), Persistent infectivity of a disease associated herpesvirus after exposure to sea water, *Journal of Wildlife Diseases*, **36**(4), 792-797.
- 23 ENE A., *et al.* (2005), Distribution of chelonid fibropapillomatosis-associated-herpesvirus variants in Florida: molecular genetic evidence for infection of turtles following recruitment to neritic developmental habitats, *Journal of Wildlife Diseases*, **41**(3), 489-497.

- 24 EHRHART L.M (1991), Fibropapillomas in green turtles of the Indian River Lagoon, Florida: Distribution over time and area, In: Research Plan For Marine Turtle Fibropapilloma, NOAA Technical Memorandum SWFSC-156, 59-61.
- 25 EHRHART L.M, *et al.* (1996), A study of the population ecology of in-water turtle populations of the east-central Florida coast from 1982-86, In: Comprehensive final report to US Department of Commerce, NOAA NMFS, p164.
- 26 FOLEY A.M, *et al.* (2005), Fibropapillomatosis in stranded green turtle (*Chelonia mydas*) from the eastern United States (1980-1998): trends and associations with environmental cofactors, *Journal of Wildlife Diseases*, **41**(1), 29-41.
- 27 FORMIA A., *et al.* (2007), Fibropapillomatosis confirmed in *Chelonia mydas* in the Gulf of Guinea, West Africa, *Marine Turtle Newsletter*, **116**, p20.
- 28 GREENBLATT R.J, *et al.* (2004), The Ozobranchus leech is a candidate mechanical vector for the fibropapilloma-associated-turtle herpesvirus found latently infecting skin tumors on Hawaiian green turtle (*Chelonia mydas*), *Virology*, **321**, 101-110.
- 29 GREENBLATT R.J, *et al.* (2005), Geographic variation in marine turtle fibropapillomatosis, *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, **36**(3), 527-530.
- 30 GREENBLATT R.J, *et al.* (2005), Genomic variation of the fibropapilloma-associated-marine turtle herpesvirus across seven geographic areas and three host species, *Journal of Virology*, **79**(2), 1125-1132.
- 31 GREINER E.C, FORRESTER D.J, JACOBSON E.R (1980), Helminths of mariculture-reared green turtles (*Chelonia mydas*) from Grand Cayman, British West Indies, *Proc. Helminthol. Soc. Wash.*, **47**(1), 142-144.
- 32 HARSHBARGER J.C (1991), Sea turtle fibropapilloma cases in the registry of tumors in lower animals, In: Research Plan For Marine Turtle Fibropapilloma, NOAA Technical Memorandum SWFSC-156, p63.
- 33 HERBST L.H (1994), Fibropapillomatosis of marine turtles, *Annual Review of Fish Disease*, **4**, 389-425.
- 34 HERBST L.H, *et al.* (1995), Experimental transmission of green turtle fibropapillomatosis using cell free tumor extracts, *Diseases of Aquatic Organisms*, **22**, 1-12.
- 35 HERBST L.H, KLEIN P.A (1995), Green turtle fibropapillomatosis: Challenges to assessing the role of environmental cofactors, *Environmental Health Perspectives*, **103**, supplement 4.

- 36 HERBST L.H, *et al.* (1996), Sensitivity of the transmissible green turtle fibropapillomatosis agent to chloroform and ultracentrifugation conditions, *Diseases of Aquatic Organisms*, **25**, 225-228.
- 37 HERBST L.H, *et al.* (1998), Serological association between spirorchidiasis, herpesvirus infection and fibropapillomatosis in green turtle from Florida, *Journal of Wildlife Diseases*, **34**(3), 496-507.
- 38 HERBST L.H, *et al.* (1999), Comparative pathology and pathogenesis of spontaneous and experimentally induced fibropapillomas of green turtles *Chelonia mydas*, *Veterinary Pathology*, **36**, 551-564.
- 39 HERBST L.H, *et al.* (2004), Tumor outbreaks in marine turtles are not due to recent herpesvirus mutations, *Current Biology*, **14**, R697-699.
- 40 HUERTA P., *et al.* (2000), First confirmed case of fibropapilloma in a leatherback turtle ,In: Proceeding of the 20<sup>th</sup> Annual Symposium on Sea Turtle biology and conservation, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC-477, p193.
- 41 JACOBSON E.R, *et al.* (1989) Cutaneous fibropapillomas of green turtle, *Journal of Comparative Pathology*, 101, 39-52.
- 42 JACOBSON E.R (1991) : An update on green turtle fibropapilloma, In : Research Plan For Marine Turtle Fibropapilloma, NOAA Technical Memorandum NMFS SWFSC-156, 71-73.
- 43 JACOBSON E.R, *et al* (1991), Herpesvirus in cutaneous fibropapillomas of the green turtle *Chelonia mydas*, *Diseases of Aquatic Organisms*, **12**, 1-6.
- 44 LACKOVICH J.K, *et al.* (1999), Association of herpesvirus with fibropapillomatosis of the green turtle *Chelonia mydas* and the loggerhead turtle *Caretta caretta* in Florida, *Diseases of Aquatic Organisms*, **37**, 89-97.
- 45 LANDSBERG J.H, *et al.* (1999), The potential role of natural tumor promoters in marine turtle fibropapillomatosis, *Journal of Aquatic Animal Health*, **11**, 199-210.
- 46 LIMPUS C.J, MILER J.D (1994), The occurrence of cutaneous fibropapillomas in marine turtle in Queensland, In : Proceeding Australian Marine Turtle Conservation Workshop, Queensland, Department of Environmental and Heritage/ The Australian Nature Conservation Agency, 186-188.
- 47 LU Y., *et al.* (1999), Establishment and characterization of 13 cell lines from a green turtle (*Chelonia mydas*) with fibropapillomas, *In Vitro Cellular and Developmental Biology-Animal*, **35**, 389-393.

- 48 LU Y., *et al.* (2000), Detection of green turtle herpesviral sequences in saddleback wrasse *Thalassoma duperrey* :a possible mode of transmission of green turtle fibropapilloma, *Journal of Aquatic Animal Health*, **12**, 56-63.
- 49 LU Y., *et al.* (2000), Identification of a small naked virus in tumor like aggregates in cell lines derived from a green turtle, *Chelonia mydas*, with fibropapillomas, *Journal of Virological Methods*, **86**, 25-33.
- 50 MASANGKAY J.S, NALO-OCHONA C. (2002), Tumors of the carapace of philippine green sea turtle, In: EAZWV 4<sup>th</sup> scientific meeting joint with the annual meeting of the European Wildlife Disease Association.
- 51 MASCARENHAS R., IVERSON P.J (2008), Fibropapillomatosis in stranded green turtle (*Chelonia mydas*) in Paraiba state Northeastern Brazil: evidence of a brazilian epizootic?, *Marine Turtle Newsletter*, **120**, 3-6.
- 52 MONCADA F., PRIETO A. (1999), Incidence of fibropapillomas in green turtle (*Chelonia mydas*) in cuban waters, In: Proceedings of the 19th Annual Symposium of Sea Turtle, 2-6 March 1999, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**443**, 40-41.
- 53 MORAS NETO M., D’AMATO A.F (2000), First documentation of fibropapilloma verified by histopathology in *Eretmochelys imbricata*, *Marine turtle Newsletters*, **89**, 12-13.
- 54 MORRIS R.A, BALAZS G.H (2002), Dermex trials, unpublished report june 2002, <http://www.turtle.org/>
- 55 MURAKAWA S.K, *et al.* (2000), Trends in fibropapillomatosis among green turtle stranded in the hawaiian islands 1982-98, In: Proceedings of the 19th Annual Symposium of Sea Turtle, 2-6 March 1999, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**443**, 239-241.
- 56 NORTON T.M, *et al.* (1990), Cutaneous fibropapillomas and renal myxofibroma in a green turtle *Chelonia mydas*, *Journal of Wildlife Diseases*, **26**(2), 265-270.
- 57 QUACKENBUSH S.L, *et al.* (1998), Three closely related herpesvirus are associated with fibropapillomatosis in marine turtle, *Virology*, **246**, 392-399.
- 58 QUACKENBUSH S.L, *et al.* (1999), Prevalence and phylogeny of herpesvirus sequences from normal and fibropapilloma tissues of green and loggerhead turtles sampled at Moreton Bay, Australie, In : Proceedings of the 19th Annual Symposium of Sea Turtle, 2-6 March 1999, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**443**, 242-243.

- 59 QUACKENBUSH S.L, *et al.* (2000), Quantitative fluorogenic real time PCR assessment of herpesvirus sequences from normal tissue of fibropapillomas of turtles sampled at different geographic locations, In: Proceedings of the 20th Annual Symposium on Sea Turtle Biology and Conservation, 29 February through 4 March 2000, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**447**, 194-196.
- 60 QUACKENBUSH S.L, *et al.* (2001), Quantitative analysis of herpesvirus sequences from normal tissue and fibropapillomas of marine turtle with real time PCR, *Virology*, **287**, 105-111.
- 61 RAIDAL S.R, PRINCE R.I.T (1996), First confirmation of multiple fibropapillomas in a western australian green turtle *Chelonia mydas*, *Marine Turtle Newsletters*, **74**, 7-9.
- 62 SMITH G.M, COATES C.W (1938), Fibroepithelial growths of the skin in large marine turtle *Chelonia mydas* , *Zoologica*, **23**, 93-98.
- 63 SPOSATO P.L, *et al.* (2000), Immunosuppression and fibropapilloma disease in wild green sea turtle populations (*Chelonia mydas*), In: Proceedings of the 20th Annual Symposium on Sea Turtle Biology and Conservation, 29 February through 4 March 2000, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**447**, 152-153.
- 64 VAN DEVANTER D.R, *et al.* (1996), Detection and analysis of diverse herpesviral species by consensus prime PCR, *Journal of Clinical Microbiology*, **34**, 1666-1671.
- 65 WILLIAMS E.H, *et al.* (1994), An epizootic of cutaneous fibropapillomas in green turtles *Chelonia mydas* of the Caribbean: part of panzootic?, *Journal of Aquatic Animal Health*, **6**, 70-78.
- 66 WORK T.M, BALAZS G.H (1998), Causes of green turtle (*Chelonia mydas*) morbidity and mortality in Hawaii, In: Proceedings of the 17th Annual Symposium of Sea Turtle, 4-8 March 1997, NOAA Technical Memorandum NMFS SEFSC –**415**, 291-292.
- 67 WORK T.M, BALAZS G.H (1999), Relating tumor score to hematology in green turtles with fibropapillomatosis in Hawaii, *Journal of Wildlife diseases*, **35**(4), 804-807.
- 68 WORK T.M, *et al.* (2001), Immune status of free ranging green turtle with fibropapillomas from Hawaii, *Journal of Wildlife diseases*, **37**(3), 574-581.
- 69 WORK T.M, *et al.* (2003), Bacteraemia in free ranging hawaiian green turtles *Chelonia mydas* with fibropapillomatosis, *Diseases of Aquatic Organisms*, **53**, 41-46.

- 70 WORK T.M, *et al.* (2004), Retrospective pathology survey of green turtles *Chelonia mydas* with fibropapillomatosis in the hawaiian islands 1993-2003, *Diseases of Aquatic Organisms*, **62**, 163-176.
- 71 YU Q., *et al.* (2001), Rapid acquisition of entire DNA polymerase gene of a novel herpesvirus from green turtle fibropapilloma by a genomic walking technique, *Journal of Virological Methods*, **91**, 183-195.



**Annexe 1 : Les 7 principales espèces de tortues marines**



Tortue imbriquée  
*Eretmochelys imbricata*



Tortua caouanne  
*Caretta caretta*



Tortue verte  
*Chelonia mydas*

Source :<http://www.panda.org>



Tortue olivâtre  
*Lepidochelys olivacea*



Tortue de Kemp  
*Lepidochelys kempii*



Tortue luth  
*Dermochelys coriacea*

Source : <http://www.panda.org>



Tortue à dos plat  
*Natator depressa*

Source :[http://www.epa.qld.gov.au/nature\\_conservation/wildlife/](http://www.epa.qld.gov.au/nature_conservation/wildlife/)

## Annexe 2: USESA et IUCN

- L' United States Endangered Species Act (USESA ou ESA) représente l'une des plus importantes lois environnementales aux Etats Unis. Etabli en 1973 par Nixon, il a pour but de garantir le maintien de la biodiversité en protégeant certaines espèces (plantes, vertébrés ou invertébrés) menacées par les activités de l'Homme moderne. Cet acte est administré par deux organismes fédéraux : le NOAA ( National Oceanic and Atmospheric Administration), qui s'occupe notamment de la gestion des espèces marines via le NMFS (National Marine Fisheries Service), et le FWS ( Fish and Wildlife Service) qui, lui , gère les poissons d'eau douce et toutes les autres espèces. Ces deux organismes ont en charge l'établissement des listes d'espèces considérées comme menacées (« threatened ») ou très menacées (« endangered ») et seules celles appartenant à l'une ou l'autre de ces listes pourra bénéficier de mesures de protection. Une espèce considérée comme « très menacée » est plus proche de l'extinction que ne l'est une espèce « menacée ». Des plans de sauvegarde des populations et de leurs habitats peuvent alors être mis en place pour tenter de « sauver » une espèce en voie d'extinction. Ainsi certaines, peuvent après plusieurs années, être délistées et classées en « recovering species »: les mesures mises en œuvre ont permis une croissance en taille des populations suffisante pour garantir la pérennité de l'espèce . D'autres passeront de « très menacées » à « menacées ». Ces listes sont donc sans arrêt modifiées.

Les principales espèces de tortues marines appartiennent à l'une des listes de l'ESA et font donc l'objet de mesures de protection : *Eretmochelys imbricata*, *Lepidochelys kempii*, *Dermochelys coricea*, sont considérées comme « endangered species » ; *Caretta caretta* comme « threatened » ; Pour *Chelonia mydas*, les populations de reproducteurs de Floride et des côtes pacifiques mexicaines sont considérées comme « très menacées » tandis que les autres populations sont seulement « menacées ». De même pour *Lepidochelys olivacea*, seules les populations de reproducteurs des côtes pacifiques du Mexique appartiennent à la liste des « très menacées », les autres étant juste considérées comme « menacées ».

*Natator depressa* étant présente au niveau des côtes australiennes, elle est listée en tant qu'espèce « vulnérable » par l'Australian Commonwealth Endangered Species Act, l'équivalent de l'US ESA.

d'après adresses URL:

<http://www.nmfs.noaa.gov/pr/species/esa/> ; <http://www.nmfs.noaa.gov/pr/laws/esa/>

- L'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN ou IUCN) est une ONG mondiale fondée en 1948, consacrée à la sauvegarde des espèces. L'une de ses missions est d'aider et encourager la conservation de la diversité et de l'intégrité de la Nature. L'UICN publie une « liste rouge », mise à jour périodiquement, destinée à répertorier les espèces animales ou végétales en danger dans le monde. Au sein de cette liste rouge, nous allons, encore une fois, retrouver nos différentes espèces de tortues marines : *Eretmochelys imbricata*, *Lepidochelys kempii*, *Dermochelys coricea* sont considérées comme des espèces « critically endangered », *Chelonia mydas* et *Caretta caretta* sont un peu moins menacées et considérées comme « endangered » ; enfin *Lepidochelys olivacea* est elle considérée comme encore moins menacée et se trouve classée parmi les espèces « vulnérable ». Le manque de données concernant *Natator depressa* fait que cette espèce n'est pas listée.

d'après adresse URL : <http://cms.iucn.org>

### **Annexe 3 : Les postulats de Koch**

Les postulats de Koch sont des critères destinés à établir la relation spécifique de cause à effet liant un agent infectieux et une maladie.

A l'origine, il s'agissait d'une procédure ayant permis à Koch la découverte des agents responsables de la tuberculose et de la maladie du charbon. A partir de ce moment, cette procédure fut érigée sous forme de « postulats de Koch », postulats servant à confirmer le rôle étiologique d'un micro-organisme (bactérien, viral...) dans une maladie.

Les postulats originaux, publiés en 1884, sont les suivants :

- le micro-organisme doit être présent dans tous les organismes souffrant de la maladie, mais absent des organismes sains
- le micro-organisme doit pouvoir être isolé de l'organisme malade et cultivé en culture pure, c'est à dire in vitro;
- le micro-organisme cultivé doit entraîner l'apparition de la maladie lorsque introduit dans un organisme sain ;
- le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.

Actuellement, ces postulats se sont « adaptés » aux nouvelles techniques moléculaires, mais la recherche d'un nouvel agent étiologique reste guidée par les principes établis par Koch. Aujourd'hui, le problème majeur reste la capacité à cultiver in vitro certains micro-organismes. De ce fait, il est admis que certains agents infectieux soient considérés comme agent causal d'une maladie bien que ne satisfaisant pas à la totalité des postulats de Koch. Concernant la fibropapillomatose des tortues marines, l'alpha-herpesvirus suspecté d'être responsable de la maladie n'a jamais pu être isolé et cultivé en culture pure.

*d'après adresses URL :*

*<http://www.medterms.com/script/main/hp.asp> ; [http://en.wikipedia.org/wiki/Koch's\\_postulates](http://en.wikipedia.org/wiki/Koch's_postulates)*

Toulouse, 2008

NOM : BABOULIN

Prénom : Stéphanie

TITRE : La Fibropapillomatose chez les tortues marines : état actuel des connaissances.

RESUME : Depuis le milieu des années 1980, la fibropapillomatose des tortues marines constitue une véritable épizootie qui menace les différentes espèces partout dans le monde. Il s'agit d'une maladie débilitante, parfois mortelle, caractérisée par des fibropapillomes cutanés, oculaires, et des fibromes viscéraux. Les jeunes sont préférentiellement atteints. L'étiologie reste inconnue mais la plupart des études tendent à prouver qu'un nouvel *alphaherpesvirus* (le THV) serait impliqué. Des taux de prévalence élevés semblent être associés à des aires côtières proches de zones d'activités humaines et à des eaux peu profondes. Ces co-facteurs environnementaux joueraient un rôle dans la pathogenèse de la maladie mais, aujourd'hui encore, ceci reste difficile à prouver. On sait cependant que certains parasites peuvent être vecteurs de l'*alphaherpesvirus* suspecté d'être l'agent étiologique, et que certaines bio-toxines marines interviendraient dans les mécanismes pathogéniques.

MOTS-CLES : fibropapillomatose - tortue marine - fibropapillome - *alphaherpesvirus* - THV

---

ENGLISH TITLE : Fibropapillomatosis in marine turtles: current state of knowledge.

ABSTRACT : Since the mid-1980's, marine turtle fibropapillomatosis represents a real epizootic that endangers all the species throughout the world. It's a debilitating and sometimes lethal disease characterized by cutaneous and ocular fibropapillomas or internal fibromas. Juveniles are preferentially affected. The etiology remains unknown but most of studies tend to prove that a new *alphaherpesvirus* (THV) is involved. High rates of prevalence seem to be associated with coastal areas in proximity to human activities and shallow waters. Those environmental co-factors could play a role in the pathogenesis of the disease but to date it's still difficult to prove. What we know is that some parasites can be vectors for the *alphaherpesvirus* suspected to be the etiologic agent and that some marine biotoxins could intervene in pathogenic mechanisms.

KEYWORDS : fibropapillomatosis - sea turtle - fibropapilloma - *alphaherpesvirus* - THV