



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 19709

To cite this version :

Bassière, Thomas. *Les antiviraux en médecine vétérinaire : étude bibliographique de l'utilisation des antiviraux chez le chat, le chien et le cheval*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 91 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

LES ANTIVIRAUX EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'UTILISATION DES ANTIVIRAUX CHEZ LE CHAT, LE CHIEN ET LE CHEVAL

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

BASSIERE, Thomas
Né, le 22/06/1991 à L'AIGLE (61)

Directeur de thèse : M. Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :
M. Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :
M. Stéphane BERTAGNOLI
M. Romain VOLMER

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

Répartition des Enseignants-Chercheurs par Département.

Mise à jour : 03/11/2017

DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN

ELEVAGE ET PRODUITS/SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE	SCIENCES BIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES	SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE, DE SPORT ET DE LOISIRS
<p>Responsable : M. SANS</p> <p>ALIMENTATION ANIMALE : M. ENJALBERT Francis, PR Mme PRIYMENKO Nathalie, MC Mme MEYNADIER Annabelle, MC</p> <p>EPIDEMIOLOGIE : Mathilde PAUL, MC</p> <p>PARASITOLOGIE-ZOOLOGIE : M. FRANC Michel, PR M. JACQUIET Philippe, PR M. LIENARD Emmanuel, MC Mme BOUHSIRA Emilie, MC</p> <p>HYGIÈNE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS : M. BRUGERE Hubert, PR M. BAILLY Jean-Denis, PR Mme BIBBAL Delphine, MC Mme COSTES Laura, AERC Mme DAVID Laure, MCC</p> <p>PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION : M. BERTHELOT Xavier, PR M. BERGONIER Dominique, MC Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, PR Mme HAGEN-PICARD Nicole, PR M. NOUVEL Laurent-Xavier, MC Mme MILA Hanna, MC</p> <p>PATHOLOGIE DES RUMINANTS : M. SCHELCHER François, PR M. FOUCRAS Gilles, PR M. CORBIÈRE Fabien, MC M. MAILLARD Renaud, PR M. MEYER Gilles, PR</p> <p>PRODUCTION ET PATHOLOGIE AVIAIRE ET PORCINE : Mme WARET-SZKUTA Agnès, MC M. JOUGLAR Jean-Yves, MC M. GUERIN Jean-Luc, PR M. LE LOC'H Guillaume, MC</p> <p>PRODUCTIONS ANIMALES AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE ÉCONOMIE : M. DUCOS Alain, PR M. SANS Pierre, PR M. RABOISSON Didier, MC</p>	<p>Responsable : Mme GAYRARD</p> <p>ANATOMIE : M. MOGICATO Giovanni, MC M. LIGNEREUX Yves, PR Mme DEVIERS Alexandra, MC</p> <p>ANATOMIE PATHOLOGIQUE - HISTOLOGIE : M. DELVERDIER Maxence, PR Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, PR Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, PR Mme LACROUX Caroline, PR M. GAIDE Nicolas, AERC</p> <p>BIOLOGIE MOLECULAIRE : Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, MC</p> <p>MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES : M. MILON Alain, PR M. BERTAGNOLI Stéphane, PR M. VOLMER Romain, MC Mme BOULLIER Séverine, MC Mme DANIELS Hélène, MC</p> <p>BIOSTATISTIQUES : M. CONCORDET Didier, PR M. LYAZRHI Faouzi, MC</p> <p>PHARMACIE-TOXICOLOGIE : M. PETIT Claude, PR Mme CLAUW Martine, PR M. GUERRE Philippe, PR M. JAEG Philippe, MC</p> <p>PHYSIOLOGIE –PHARMACOLOGIE THERAPEUTIQUE : M. BOUSQUET-MELOU Alain, PR Mme GAYRARD-TROY Véronique, PR Mme FERRAN Aude, MC M. LEFEBVRE Hervé, PR</p> <p>BIOCHIMIE : Mme BENNIS-BRET Lydie, MC</p> <p>ANGLAIS : M. SEVERAC Benoît, PLPA Mme MICHAUD Françoise, PCEA</p>	<p>Responsable : Mme CADIERGUES</p> <p>ANESTHESIOLOGIE M. VERWAERDE Patrick, MC</p> <p>CHIRURGIE : M. AUTEFAGE André, PR M. ASIMUS Erik, MC M. MATHON Didier, MC Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, MC Mme PALIERNE Sophie, MC</p> <p>MEDECINE INTERNE : Mme DIQUELOU Armelle, MC M. DOSSIN Olivier, MC Mme LAVOUE Rachel, MC Mme GAILLARD-THOMAS Elodie, MCC</p> <p>OPHTALMOLOGIE : M. DOUET Jean-Yves, MC</p> <p>DERMATOLOGIE : Mme CADIERGUES Marie-Christine, PR</p> <p>IMAGERIE MEDICALE M. CONCHOU Fabrice, MC</p> <p>BIOLOGIE MOLECULAIRE : Mme TRUMEL Catherine, PR</p> <p>PATHOLOGIE DES EQUIDES : M. CUEVAS RAMOS Gabriel, MC Mme LALLEMAND Elodie, AERC</p>

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

Micro-organismes et Biodiversité

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Stéphane BERTAGNOLI

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Pathologie infectieuse

Qui m'a guidé dans l'élaboration de ce travail ainsi que dans ma scolarité et qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'il trouve ici mes sincères remerciements pour son aide, sa patience et son soutien.

À Monsieur le Docteur Romain VOLMER

Maitre de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Virologie et Infectiologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Sincères remerciements.

Table des matières

Introduction aux enjeux des molécules antivirales en médecine vétérinaire	14
I. Étude des virus affectants le chat et des traitements antiviraux existants	16
A. Herpès virus	16
1. Biologie de l'herpès virus félin	16
1.1. Le virus	16
a. Classification	16
b. Structure	16
c. Propriétés physico-chimiques	17
d. Le cycle viral	17
i. La phase productive	18
ii. La phase de latence	19
1.2. La maladie	20
a. Pathogénie	20
b. Expression clinique	20
2. Les traitements antiviraux	21
2.1. Les inhibiteurs de l'ADN polymérase : les analogues nucléosidiques et nucléotidiques	21
a. L'idoxuridine	21
b. La vidarabine	22
c. La trifluridine	22
d. Les analogues nucléosidiques acycliques	22
i. Acyclovir et Valacyclovir	19
ii. Ganciclovir et Valganciclovir	23
iii. Penciclovir et Fanciclovir	24
e. Le Foscarnet	24
f. HPMPA et Brivudine	24
2.2. La L-Lysine, un antiviral non efficace	25
B. Le Calicivirus	26
1. Biologie du calicivirus félin	26
1.1. Le virus	26
a. Classification	26
b. Structure	26

c.	Propriétés physico-chimiques	27
d.	Le cycle viral	27
1.2.	La maladie	28
a.	Pathogénie	28
b.	Expression clinique	28
2.	Les traitements antiviraux	29
2.1.	Les morpholinos	29
2.2.	Les polysaccharides d' <i>Inonotus obliquus</i>	29
2.3.	Autres molécules à action antivirale potentielle	30
C.	Le virus de l'immunodéficience féline	30
1.	Biologie du virus de l'immunodéficience féline	30
1.1.	Le virus	30
a.	Classification	30
b.	Structure	30
c.	Propriétés physico-chimiques	32
d.	Le cycle viral	33
1.2.	La maladie	34
a.	Pathogénie	34
b.	Expression clinique	35
2.	Les traitements antiviraux	35
2.1.	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse	35
a.	La Zidovudine (AZT) et la combinaison AZT/Lamivudine	36
b.	La Fozivudine	37
c.	La Stampidine	37
d.	L'adéfovir ou PMEA	38
e.	Le ténofovir et le PMPDAP	39
f.	Les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse	39
2.2.	Les inhibiteurs de fusion membranaire	39
2.3.	Les inhibiteurs de l'intégrase	40
2.4.	Les inhibiteurs de la protéase	40
2.5.	Les inhibiteurs du relargage de la cellule hôte	41
D.	Le virus leucémogène félin	42
1.	Biologie du virus leucémogène félin	42

1.1.	Le virus	42
a.	Classification	42
b.	Structure	42
c.	Propriétés physico-chimiques	43
d.	Le cycle viral	44
1.2.	La maladie	45
a.	Pathogénie	45
b.	Expression clinique	46
2.	Les traitements antiviraux	46
2.1.	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse	46
a.	La zidovudine	46
b.	La zalcitabine	47
c.	L'adéfovir ou PMEA	47
d.	La suramine	48
2.2.	Inhibition de l'intégrase	48
2.3.	La TRIM25, une protéine antivirale inhibant les stades avancés du FeLV	49
E.	Le virus de la péritonite infectieuse féline	50
1.	Biologie du virus de la péritonite infectieuse féline	50
1.1.	Le virus	50
a.	Classification	50
b.	Structure	50
c.	Propriétés physico-chimiques	51
d.	Le cycle viral	52
1.2.	La maladie	52
a.	Pathogénie	52
b.	Expression clinique	53
2.	Les traitements antiviraux	53
2.1.	Le nelfinavir et l'agglutinine de <i>Galanthus nivalis</i>	54
2.2.	La cyclosporine A	55
2.3.	Inhibition de l'interaction entre la protéine S et le récepteur membranaire	55
F.	Les interférons chez le chat, des antiviraux non spécifiques	56
1.	L'interférons humain α	56
2.	L'interférons félin ω	57

Conclusion sur l'utilisation des antiviraux chez le chat en pratique	59
II. Étude des virus affectants le chien et des traitements antiviraux existant	59
A. La parvovirose canine	59
1. Biologie du parvovirus canin	59
1.1. Le virus	59
a. Classification	59
b. Structure	60
c. Propriétés physico-chimiques	60
d. Le cycle viral	60
1.2. La maladie	61
a. Pathogénie	61
b. Expression clinique	61
2. Les traitements antiviraux	62
2.1. L'interféron félin ω , seul traitement à AMM contre la parvovirose canine	62
2.2. Les facteurs de transfert	62
B. La maladie de carré	63
1. Biologie du virus de la maladie de carré	63
1.1. Le virus	63
a. Classification	63
b. Structure	64
c. Propriétés physico-chimiques	64
d. Le cycle viral	65
1.2. La maladie	66
a. Pathogénie	66
b. Expression clinique	66
2. Les traitements antiviraux	67
2.1. La 6-méthylmercaptapurine riboside (6MMPr)	67
2.2. Les composés naturels extraits des plantes	68
Conclusion sur l'utilisation des antiviraux chez le chien en pratique	68
III. Étude des virus affectant le cheval et des traitements antiviraux existant	69
A. Herpès virus	69
1. Biologie des herpès virus équins	69
1.1. Les virus	69

a.	Classification	69
b.	Structure et propriétés physico-chimiques	69
1.2.	La maladie	69
a.	Pathogénie et cycle viral	69
b.	Expression clinique	69
2.	Les traitements antiviraux	70
2.1.	L'acyclovir	70
2.2.	Le valaciclovir	71
2.3.	Le ganciclovir	71
B.	La sarcoïdose équine	72
1.	Biologie du papillomavirus bovin	72
1.1.	Le virus	72
a.	Classification	72
b.	Structure	73
c.	Le cycle viral	74
1.2.	La maladie	75
a.	Pathogénie	75
b.	Expression clinique	75
2.	Les traitements antiviraux	76
	Conclusion sur l'utilisation des antiviraux en pratique vétérinaire équine	77
	Conclusion générale à l'utilisation des antiviraux en médecine vétérinaire	78
	Bibliographie	79

Table des illustrations

Figure 1. Schéma d'un virion de Varicellovirus.....	17
Figure 2. Cycle viral détaillé des Alphaherpesvirinae et lieu d'action des antiviraux sur le cycle symbolisé par un éclair.....	18
Figure 3. Représentation schématique de l'ARN viral du FCV et de ses cadres de lecture.....	26
Figure 4. Cycle viral des Caliciviridae et lieux d'action des morpholinos sur le cycle schématisés par des éclairs	27
Figure 5. Représentation schématique d'un virion de FIV.....	31
Figure 6. Organisation du génome du FIV.....	31
Figure 7. Schématisation du cycle viral du FIV et lieux d'actions des différents antiviraux détaillés par la suite, symbolisés par des éclairs.....	33
Figure 8. Schématisation du génome du FeLV	43
Figure 9. Schématisation du cycle du FeLV, cycle commun aux Retrovirus et lieux d'action des antiviraux symbolisés par des éclairs	44
Figure 10. Schéma d'un virion typique de Coronaviridae.....	51
Figure 11. Schéma d'un virion de Morbillivirus	64
Figure 12. Schéma du cycle viral d'un Morbillivirus.....	65
Figure 13. Schéma d'un virion de Deltapapillomavirus.....	73
Figure 14. Représentation schématique de l'expression du génome du Papillomavirus humain en fonction de la différenciation cellulaire.....	74

Liste des acronymes et abréviations

3TC : Lamivudine

6MMPr : 6-méthylmercaptapurine riboside

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AZT : Zidovudine

BPV : Papillomavirus bovin

CD4+ : Lymphocytes T auxiliaires

CD8+ : Lymphocyte T cytotoxiques

CDV : Virus de la maladie de carré

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPV : Parvovirus canin

CsA : Cyclosporine A

EHV : Herpès virus équin

FCV : Calicivirus félin

FCoV : Coronavirus félin

FeLV : Virus leucémogène félin

FHV-1 : Herpès virus félin de type 1

FIPV : Virus de la péritonite infectieuse féline

FIV : Virus de l'immunodéficience féline

FPV : Parvovirus félin

GNA : Agglutinine de *Galanthus nivalis*

HIV/ VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

HPMPA : 9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine

IFN : Interféron

IN : Intégrase

LAT : Latency associated-transcript : Zone de transcription associée à la latence

PIF : Péritonite infectieuse féline

PMEA : Adéfovir

PMO : Phosphorodiamidate morpholino oligomer

PMPA : Ténofovir

PMPDAP : 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine

PR : Protéase

RT : Transcriptase inverse

TFs : Facteurs de transfert

Introduction aux enjeux des molécules antivirales en médecine vétérinaire

L'utilisation des molécules antivirales en médecine vétérinaire est très récente et reste une niche thérapeutique, peu et mal utilisés à ce jour. Les recherches se fondent soit sur des résultats de médecine humaine transposés et étudiés sur l'animal, comme pour le VIH, soit sur des recherches faites sur des virus touchant les animaux et pouvant être cultivés *in vitro* servant ainsi de modèles d'études aux virus humains. Les recherches sur des molécules innovantes à visée exclusivement vétérinaire sont encore plus récentes et ne sont pas encore démocratisées.

Le chat est un parfait modèle d'étude en médecine comparée. Les familles de virus touchant le chat se retrouvent chez l'Homme, et peuvent se cultiver *in vitro*, ce qui a orienté une grande partie des recherches.

Un des enjeux majeur d'un antiviral, est dans un premier temps d'être le plus efficace possible, *in vitro* tout d'abord, mais surtout *in vivo* à terme. Certaines molécules montrent d'excellents résultats *in vitro* mais peuvent être complètement inefficaces selon la physiologie de l'individu.

Un autre des enjeux essentiels est la sécurité. Un antiviral doit être le moins toxique possible permettant ainsi un traitement aisé. Plus l'antiviral sera spécifique d'un virus, en agissant uniquement sur le cycle viral, moins il sera dangereux. Malheureusement, de nombreux antiviraux agissent au niveau de la réplication du génome viral et ne sont pas totalement spécifiques de leurs cibles. Ils agiront donc aussi sur du génome des cellules de l'hôte pouvant causer des effets secondaires plus ou moins importants, nécessitant ainsi des études préliminaires.

Dans le cas de la médecine vétérinaire, la différence inter-espèce peut avoir certaines conséquences et des molécules pouvant être utilisées en médecine humaine ne seront pas satisfaisantes en médecine vétérinaire.

La ribavirine est une molécule illustrant bien la complexité des antiviraux en médecine vétérinaire et la difficulté de la transition Homme/animal. C'est un analogue nucléosidique, comme de nombreuses molécules détaillées par la suite. Pour être actifs, les analogues nucléosidiques doivent être transformés en dérivés triphosphorylés intracellulaires

(nucléotides). La molécule obtenue remplace ainsi un nucléotide dans le génome viral bloquant ainsi l'élongation de la molécule d'ADN. Ces analogues, inhibiteurs d'ADN polymérase ou de transcriptase inverse ont souvent une fonction de terminateur de chaîne. (MAGGS 2010; AMELLAL *et al.* 2004; HARTMANN 2015)

La ribavirine montre d'excellents résultats *in vitro* sur de nombreux virus à ARN et ADN. Néanmoins en médecine humaine, la ribavirine est surtout utilisée, en dehors du traitement des fièvres hémorragiques à arénavirus, lors d'infection à virus de l'hépatite C (voire E) ou de bronchiolite sévère (virus respiratoire syncytial), et souvent en bithérapie. Elle provoque chez l'Homme des effets secondaires importants (hyperbilirubinémie, anémie, anorexie, syndrome grippal ...) ne permettant pas des traitements sur le long terme (JUANBELTZ *et al.* 2017).

Chez le chat, la ribavirine n'est pas utilisable. Elle provoque *in vivo* des troubles cliniques très importants (anémie, aplasie médullaire, thrombopénie, perte de poids, diarrhée, vomissements) entraînant la mort de l'animal très rapidement (WEISS, COX, BOUDREAU 1993).

La ribavirine est donc l'exemple type d'une molécule ayant nourri de grands espoirs après les premiers essais *in vitro* mais étant très décevante après les études *in vivo* et même inutilisable chez plusieurs espèces.

Le présent travail de thèse référencera différents virus chez différentes espèces et les avancées effectuées en matière d'antiviraux.

Le chat est une espèce très intéressante de par l'importance des maladies virales et par le nombre d'études. Le chien sera aussi étudié car, comme le chat, il occupe une place de plus en plus importante dans les foyers et certaines maladies virales sont cliniquement préoccupantes. L'utilisation d'antiviraux chez les animaux d'élevages n'est pas envisageable pour des raisons de coût et de restriction sanitaire. Parmi les grands animaux domestiques, seuls les chevaux, en tant qu'animaux de sport et de compagnie ont un intérêt dans l'étude des antiviraux.

L'objectif de ce manuscrit est de pouvoir permettre au vétérinaire d'utiliser ces antiviraux en pratique courante aujourd'hui, ou lorsqu'ils seront accessibles. Nous nous intéresserons en premier lieu aux antiviraux stricts, c'est-à-dire aux molécules intervenant sur le cycle viral. Ils se différencient des immunomodulateurs qui agissent sur le système immunitaire pour gérer l'infection, qui seront tout de même évoqués pour certaines maladies lorsqu'ils sont à visée antivirale.

I. Étude des virus affectants le chat et des traitements antiviraux existants

Le chat est un animal présentant de nombreuses pathologies virales rencontrées régulièrement en clinique. Les familles de virus touchant le chat se retrouvent chez l'Homme, c'est donc l'espèce présentant le plus de résultats.

A. Herpès virus

L'herpès virus, est un agent infectieux participant au syndrome coryza du chat. On le rencontre très communément en clinique. L'herpès est donc un virus récurant et problématique de l'espèce féline.

1. Biologie de l'herpès virus félin

1.1. Le virus

a. Classification

L'herpès virus félin ou FHV-1 (Feline Herpes Virus de type 1) fait partie de la grande famille des *Herpesviridae*. Il s'agit d'un *Varicellovirus* (genre) appartenant à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* (STILES 2003).

Étant de la même sous-famille, il est assez proche du *simplexvirus* de type 1 humain (HHV-1).

La classification des sous-familles est dépendante de l'organisation du génome (GASKELL, WILLOUGHBY 1999).

b. Structure

La structure et la morphologie sont semblables pour tous les *Herpesviridae*. Ce sont des virus de taille importante (120-180nm). L'ADN bicaténaire linéaire est au sein d'une capsidie icosaédrique entourée d'un téguement protéique, nécessaire au cycle viral, et d'une enveloppe phospholipidique. Dans cette enveloppe se trouve au moins dix glycoprotéines différentes chez le FHV-1. Elles forment des spicules interagissant avec de nombreux récepteurs (MAES 2012) (Figure 1).

L'ADN du FHV-1 mesure environ 135kb repartis en deux segments : un segment long de 105kb et un segment court de 30kb (SHELDON TAI *et al.* 2010).

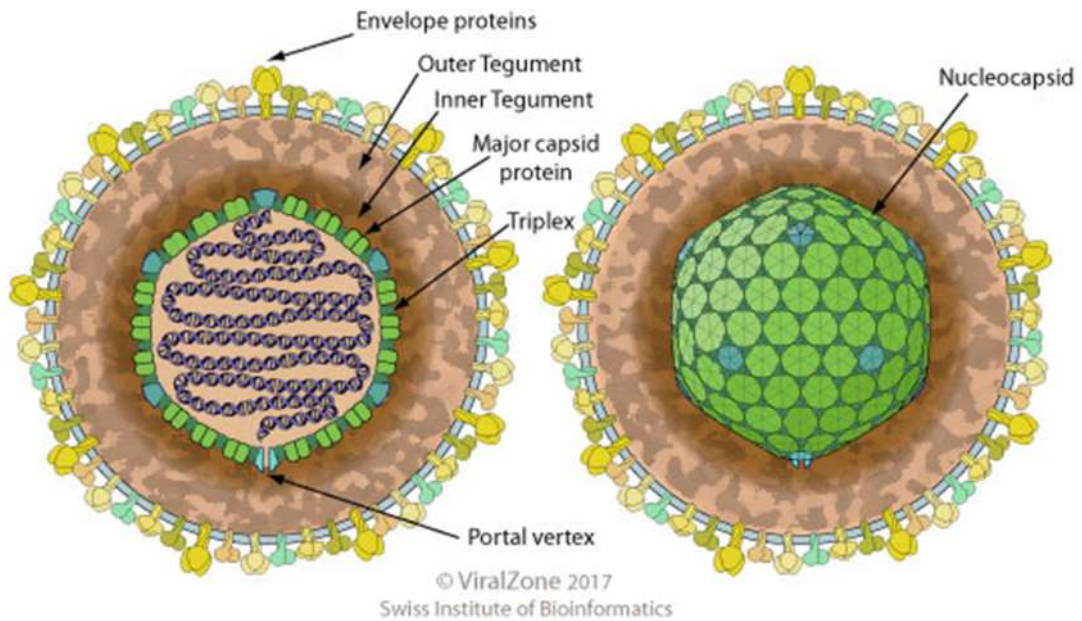


Figure 1. Schéma d'un virion de Varicellovirus

(D'après *ViralZone* 2017)

c. Propriétés physico-chimiques

Comme tous les virus enveloppés, le FHV-1 est relativement fragile dans le milieu extérieur. Il devient inactivé après 3h à 37°C. À 4°C il reste infectieux pendant environ cinq mois et pendant un mois à 25°C. Il est sensible à la plupart des désinfectants et détergents commerciaux habituels.

d. Le cycle viral

La compréhension du cycle viral est très importante pour connaître les points clés où les antiviraux pourront intervenir. Tous les *Alphaherpesvirinae* possèdent le même cycle viral, il se divise en deux grandes phases, une phase productive lytique et une phase de latence (Figure 2).

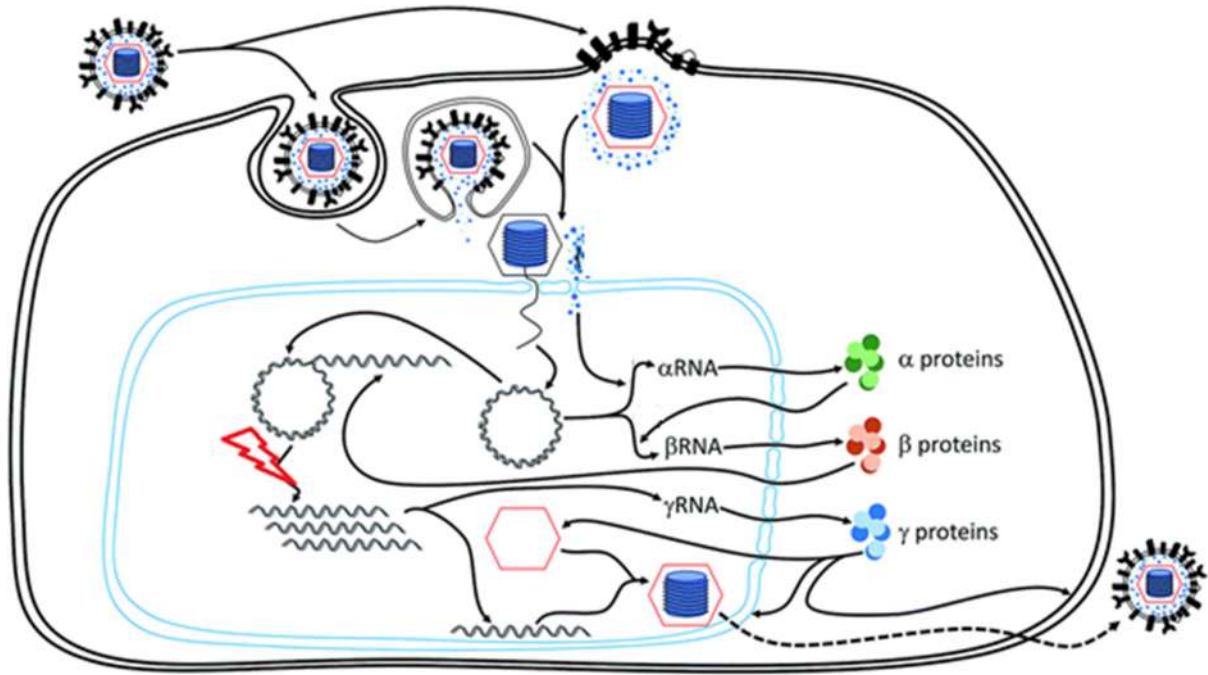


Figure 2. Cycle viral détaillé des Alphaherpesvirinae et lieu d'action des antiviraux sur le cycle symbolisé par un éclair (SZCZUBIALKA, PYRC, NOWAKOWSKA 2016).

i. La phase productive

Le virus entre en contact avec la membrane plasmique des cellules épithéliales à l'aide des glycoprotéines de membranes. Ensuite par un phénomène de fusion des membranes, le virion accompagné de son tégment entre dans la cellule (PERNG, JONES 2010).

Le tégment permet le transport de la capsid et l'accès au noyau puis la sortie des nouveaux virions. Il intervient ensuite dans des phénomènes de régulation de transcription, d'assemblage et d'apoptose. Il joue donc un rôle fondamental dans le cycle viral des *Alphaherpesvirinae* (KELLY *et al.* 2009).

Une fois que le matériel génétique viral a atteint le noyau, une expression génétique séquentielle en trois phases se met en place. Tout d'abord les gènes IE (immediate early) qui ne nécessitent que la présence d'une protéine du tégment pour être stimulés. Ceux-ci permettent la synthèse d'une protéine nécessaire à l'expression des gènes E (early) qui codent pour des protéines permettant la fabrication d'ADN viral. Une fois la réplication de l'ADN viral enclenchée, les gènes L (late) sont exprimés. Ces gènes permettent de créer des protéines structurales au virion (PERNG, JONES 2010).

La transcription séquentielle nécessite de nombreux facteurs entre chaque phase, c'est une cascade génétique très fine.

ii. La phase de latence

C'est une particularité de ces virus qui peuvent entrer dans une phase de latence pendant des années au sein de tissus nerveux.

La phase de latence est séparée en trois étapes, la phase d'établissement, celle de maintenance et celle de réactivation.

La phase d'établissement commence lors de la phase aiguë de l'infection. Le virus rejoint les lieux d'infections secondaires via les axones (MAES 2012).

Une fois dans les tissus nerveux pour entrer en phase de latence, le cycle lytique et l'apoptose de la cellule doivent être évités. C'est ce que permettent les gènes LAT (latency associated-transcript), produits au sein des neurones et réprimant les gènes à but lytique. Les ARN long non codant LAT jouent ainsi un rôle dans l'établissement et le maintien de la latence (PERNG, JONES 2010).

Lors de la phase de maintenance, l'ADN viral se circularise et persiste sous forme épisomale. Seules les zones de transcriptions LAT sont fonctionnelles, ce qui permet à la cellule de survivre plus longtemps grâce à la fonction anti-apoptotique (MAES 2012).

Les zones de transcription LAT régulent aussi la réactivation par la sortie de latence. Lors d'un stimulus extérieur ou iatrogène (stress, maladie, corticothérapie), la réplication virale se déclenche à nouveau, et le cycle viral productif et lytique se relance avec un transport antérograde du virus qui rejoint les muqueuses entraînant à nouveau des signes cliniques (STILES 2003).

1.2. La maladie

a. Pathogénie

La transmission du FHV-1 est principalement oro-nasale ou oculaire via les sécrétions de chats infectieux. La période d'incubation est de 2 à 6 jours (MAES 2012). Le virus se réplique d'abord au niveau des cellules épithéliales des muqueuses respiratoires, du septum nasal jusqu'à la partie proximale de la trachée. Les muqueuses oculaires sont aussi un lieu de répllication du virus (LI *et al.* 2015).

Une particularité des *Alphaherpesvirinae* est la capacité de rentrer en latence au sein des tissus nerveux. Le virus atteint ces tissus et crée un lieu d'infection secondaire via un transport rétrograde au niveau d'axones neuronaux. C'est une phase quiescente, sans symptômes associés. En cas de stress, il va y avoir une réactivation du virus qui, par voie antérograde, va se retrouver à nouveau au niveau des muqueuses et se multiplier au sein des cellules épithéliales. Le ganglion trigéminal ainsi que la cornée sont des lieux connus de latence du FHV-1 (STILES 2003).

De ce fait il est très difficile de détruire ce type de virus et les animaux sont porteurs à vie.

b. Expression clinique

L'expression clinique du FHV-1 est assez caractéristique. Tout d'abord, en phase aiguë, elle va s'accompagner de symptômes généraux (fièvre, abattement, anorexie). Une rhinite sévère accompagnée de jetages séreux bilatéraux est souvent le premier symptôme spécifique. Elle est généralement concomitante avec une conjonctivite bilatérale accompagnée ou non d'écoulements oculaires ainsi que d'ulcères cornéens, en particulier des ulcères dendritiques, qui sont pathognomoniques de l'herpès virus (THIRY *et al.* 2009). Du ptyalisme sans lésion associée peut aussi être un symptôme aigu (GASKELL, WILLOUGHBY 1999).

De manière plus exceptionnelle, l'herpès virus félin peut provoquer des pneumonies, des affections systémiques graves, des lésions ulcératives de la face et de la muqueuse orale semblables au calicivirus félin. Il peut aussi entraîner une mort rapide chez les chatons (GASKELL *et al.* 2007).

Par la suite, au cours de sa vie, le chat infecté va présenter des symptômes d'infection persistante. Il présentera alors des rhinites chroniques et des kératites stromales (THIRY *et al.* 2009).

Il semblerait enfin que le FHV-1 soit impliqué dans des kératites à composante éosinophilique, des séquestres cornéens mais le lien n'est pas encore clairement démontré (GASKELL *et al.* 2007).

2. Les traitements antiviraux

Tous les antiviraux existant sont virostatiques et par conséquent ne pourront atteindre le virus dans sa phase latente (THOMASY, MAGGS 2016).

2.1. Les inhibiteurs de l'ADN polymérase : les analogues nucléosidiques et nucléotidiques

Le FHV-1 est un virus à ADN, par conséquent en agissant sur la phase de création de l'ADN viral, le cycle viral se retrouve avorté. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques agissent par inhibition compétitive de l'ADN polymérase ne permettant pas ainsi la réplication du virus (MAGGS 2010).

Les découvertes sont issues en partie de recherches contre le virus humain HHV-1.

a. L'idoxuridine

C'est la première molécule découverte dans la lutte contre l'herpès virus humain et elle reste la molécule référence *in vitro*, chez l'Homme, comme une des molécules les plus efficaces contre le virus (WILHELMUS 2008; THOMASY, MAGGS 2016).

L'idoxuridine est un analogue de la thymidine, efficace après une phosphorylation intracellulaire. Elle est plus efficace chez l'homme que chez le chat. Le problème de l'idoxuridine est qu'elle n'est pas spécifique au virus et affecte donc toutes les cellules de l'hôte, ne permettant pas un traitement systémique (MAGGS 2010).

Un traitement local oculaire avec une préparation sous forme de gel à 0.1% d'idoxuridine toutes les 4 à 6 heures est rapporté. Il pourrait atténuer les kératites herpétiques mais aucun essai clinique complet chez le chat n'a encore été réalisé (GOULD 2011).

En France, on peut trouver ce médicament sous le nom commercial d'Iduviran 0.12% ®, c'est une spécialité humaine.

b. La vidarabine

La vidarabine est un analogue de l'adénosine qui après une triple phosphorylation intracellulaire intervient de la même manière que l'idoxuridine, c'est-à-dire comme inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase. Cette molécule était utilisée à la base en chimiothérapie et son utilisation anti-herpétique est venue par la suite (THOMASY, MAGGS 2016).

La vidarabine est environ quatre fois moins efficace *in vitro* que l'idoxuridine contre le FHV-1 (MAGGS 2010).

c. La trifluridine

La trifluridine est un analogue de la thymidine. Son mode d'action n'est pas encore très bien compris (THOMASY, MAGGS 2016).

Néanmoins, en traitement topique, la trifluridine est le traitement de choix contre l'herpès virus félin. C'est la molécule la plus efficace contre le FHV-1 ; cela serait dû à son fort potentiel de pénétration de la cornée (MAES 2012).

On trouve cette molécule sous le nom commercial de Virophtha 1% collyre ®. C'est un médicament humain. Le prix est d'une dizaine d'euros.

Chez le chat on utilisera ce collyre quatre à six fois par jour pendant trois semaines lors de manifestations oculaires herpétiques (GOULD 2011).

d. Les analogues nucléosidiques acycliques

Ces molécules avec en tête de file l'acyclovir, sont des analogues nucléosidiques non cycliques qui nécessitent trois phosphorylations avant d'être actives. La première étape est prise en charge par la thymidine kinase virale et les deux suivantes par des enzymes de l'hôte (THOMASY, MAGGS 2016).

Cette spécificité permet donc de limiter la cytotoxicité du médicament et permet donc une utilisation systémique (WILHELMUS 2008).

i. Acyclovir et Valacyclovir

L'acyclovir est un analogue de la guanosine. L'efficacité de l'acyclovir *in vitro* est modérée. (MAGGS 2004). Le valacyclovir est une prodrogue de l'acyclovir, qui subit une hydrolyse

hépatique avant d'être efficace. Cette prodrogue a été développée pour favoriser une meilleure absorption intestinale (BOMGAARS *et al.* 2008) (THOMASY, MAGGS 2016).

In vivo, le potentiel antiviral de l'acyclovir contre le FHV-1 est assez faible chez le chat du fait de sa faible biodisponibilité. (MAES 2012)

Il s'avère qu'*in vivo* le valacyclovir n'apporte pas plus d'efficacité chez le chat (THOMASY, MAGGS 2016).

Les effets secondaires que provoquent ces molécules sont très importants. Les chats sous ces antiviraux peuvent présenter des insuffisances hépatiques et rénales ainsi qu'une myelosuppression (MAGGS 2010).

L'acyclovir n'est donc pas un traitement de choix chez le chat et l'utilisation du Zovirax[®], spécialité humaine, sous forme orale, n'est pas une solution envisageable. La présentation galénique sous forme de pommade ophtalmique du Zovirax[®] 3% ne sera pas non plus un traitement de choix à cause de son efficacité limitée.

ii. Ganciclovir et Valganciclovir

Le ganciclovir est un analogue de la guanosine et le valganciclovir est sa prodrogue. Leur utilisation primaire est contre les cytomégalovirus en médecine humaine. *In vitro*, ces molécules sont environ dix fois plus efficaces que l'acyclovir (MAGGS 2004).

La cytotoxicité du ganciclovir est bien supérieure à celle de l'acyclovir entraînant en plus une neurotoxicité, une neutropénie et favorisant des infections bactériennes concomitantes (THOMASY, MAGGS 2016).

De ce fait, seule une forme galénique sous forme de gel oculaire à 0.15% peut être utilisée chez le chat. Il faudra une administration du produit quatre à six fois par jour pendant trois semaines (GOULD 2011).

En France, le médicament de spécialité humaine utilisable est le Virgan[®]. Chez l'homme, il existe aussi des implants intra-vitréens de ganciclovir pour lutter contre les cytomégalovirus.

iii. Penciclovir et Famciclovir

Le penciclovir est aussi un analogue de la guanosine ayant un mécanisme similaire à celui de l'acyclovir. Le famciclovir est une prodrogue du penciclovir avec une bien meilleure biodisponibilité (SEMENKOW *et al.* 2014).

L'efficacité du penciclovir contre le FHV-1 est très bonne *in vitro*. Il est environ cinq fois plus efficace que l'acyclovir (MAGGS 2004).

In vivo le famciclovir a montré de très bons résultats chez les chats atteints d'herpès avec des effets secondaires limités (THOMASY *et al.* 2011).

On retrouve le penciclovir sous forme de pommade à 1% non utilisable en médecine vétérinaire de par sa présentation galénique.

Par contre, il existe des comprimés de famciclovir et un traitement à raison de 90mg/kg per-os trois fois par jour a montré de très bons résultats. Il n'y a pas de durée de traitement précisée, il observe l'amélioration des signes cliniques (THOMASY, MAGGS 2016).

C'est un traitement novateur en médecine vétérinaire et c'est à ce jour, malgré le manque de recul sur la posologie minimale effective, le traitement systémique de choix contre l'herpès virus félin. Le problème reste le prix du traitement d'environ 100€ pour 7 jours de traitement.

e. Le Foscarnet

D'autres antiviraux inhibant l'ADN polymérase sont évoqués dans la littérature. Ceux-ci sont tirés de la médecine humaine comme le foscarnet, qui inhibe le site de liaison aux pyrophosphates de l'ADN polymérase virale la rendant inactive (THOMASY, MAGGS 2016).

Néanmoins, le foscarnet semble inefficace *in vitro* (MAGGS 2004).

Sa présentation galénique humaine intra-veineuse exclusive, et son inefficacité chez le chat n'en font pas un antiviral utilisable en médecine vétérinaire contre l'herpès virus du chat.

f. HPMPA et Brivudine

L'HPMPA (analogue de l'adénosine) et la brivudine ou bromovinyldeoxyuridine (analogue de la thymidine) sont aussi des analogues nucléosidiques qui ont montré de bons résultats *in vitro* (WILLIAMS *et al.* 2004).

La brivudine est notamment utilisée en Allemagne sous le nom commercial de Zostex® contre l'herpès virus humain pour des patients immunodéprimés.

Néanmoins, à ce jour, le manque d'étude *in vivo* ne permet pas de connaître suffisamment l'efficacité et la sécurité de ces molécules (THOMASY, MAGGS 2016).

En France, ces antiviraux ne sont pas commercialisés, il est donc impossible de les utiliser à ce jour. Ils seront peut-être étudiés et accessibles dans le futur.

2.2. La L-Lysine, un antiviral non efficace

Il est de croyance commune que la Lysine est un antiviral efficace. Elle apparaît très souvent comme conseil nutritionnel chez les personnes atteintes d'herpès. Chez le chat elle est commercialisée par le laboratoire TVM comme complément alimentaire.

La lysine et l'arginine sont des antagonistes. Par conséquent, une augmentation d'apport de lysine diminue le taux d'arginine intra-cellulaire. Or l'arginine est un acide aminé essentiel dans la réplication du FHV-1 (THOMASY, MAGGS 2016).

En compilant ces informations, la lysine fut considérée comme un anti-herpétique par de nombreux vétérinaires.

Les différentes études sur la lysine sont contradictoires. Néanmoins, une étude rétrospective reprenant toutes les études sur la lysine et compilant les différents résultats montre qu'elle est inefficace chez le chat contre le FHV-1. Qui plus est, un manque sévère en arginine peut provoquer une hyperammoniémie, causant des symptômes sévères chez le chat (BOL, BUNNIK 2015).

Il faut donc reconsidérer l'utilisation de la lysine et abandonner son utilisation intensive en cas d'herpès virus félin.

B. Le Calicivirus

Le calicivirus est un agent infectieux très contagieux du syndrome coryza félin. Il est souvent rencontré en clinique. Sa forme systémique grave pose de gros problèmes de gestion des animaux malades.

1. Biologie du calicivirus félin

1.1. Le virus

a. Classification

Le calicivirus félin ou FCV (feline calicivirus) est un virus appartenant à la famille des *Caliciviridae*. La famille des *Caliciviridae* contient cinq genres : les *Norovirus*, les *Sapovirus*, les *Lagovirus*, les *Nebovirus* et les *Vesivirus*.

Le calicivirus est un *Vesivirus*. Parmi les autres genres de la même famille, on retrouve notamment des virus de gastro-entérite humaine (*Norovirus* et *Sapovirus*) (TIAN *et al.* 2016).

b. Structure

Les *Caliciviridae* sont de petits virus (27-40nm) non enveloppé à ARN simple brin positif. Celui-ci mesure entre 7.3 et 8.5kb. L'ARN est non segmenté et se trouve au sein d'une capsidie icosaédrique. La capsidie est composée presque exclusivement de la protéine VP-1 qu'on retrouve en 180 copies contre une à dix copies de la protéine VP-2 (ABENTE *et al.* 2013).

La partie 5' de l'ARN est liée de manière covalente à une protéine nommée VPg jouant un rôle important dans le cycle viral. La partie 3' est polyadénylés (OLSPERT *et al.* 2016).

L'ARN possède trois cadres de lectures dont deux servant à la fabrication des protéines de structure VP1 et VP2 (Figure 3).



Figure 3. Représentation schématique de l'ARN viral du FCV et de ses cadres de lecture (ROYALL, LOCKER 2016). ORF : Cadre de Lecture Ouvert (Open Reading Frame), (A)_n : queue poly A, ORF1 code une polyprotéine qui sera clivée

c. Propriétés physico-chimiques

De par sa structure, le calicivirus est un virus très résistant dans le milieu extérieur. Pour inactiver un calicivirus il faut qu'il soit soumis à une température supérieure à 60°C pendant au moins une demi-heure. Le calicivirus félin est sensible au pH acide, à certains traitements de surface à haute pression (<200MPa pendant au moins 5 minutes) ainsi qu'à une exposition importante aux rayons UV (NIMS, PLAVSIC 2013).

d. Le cycle viral

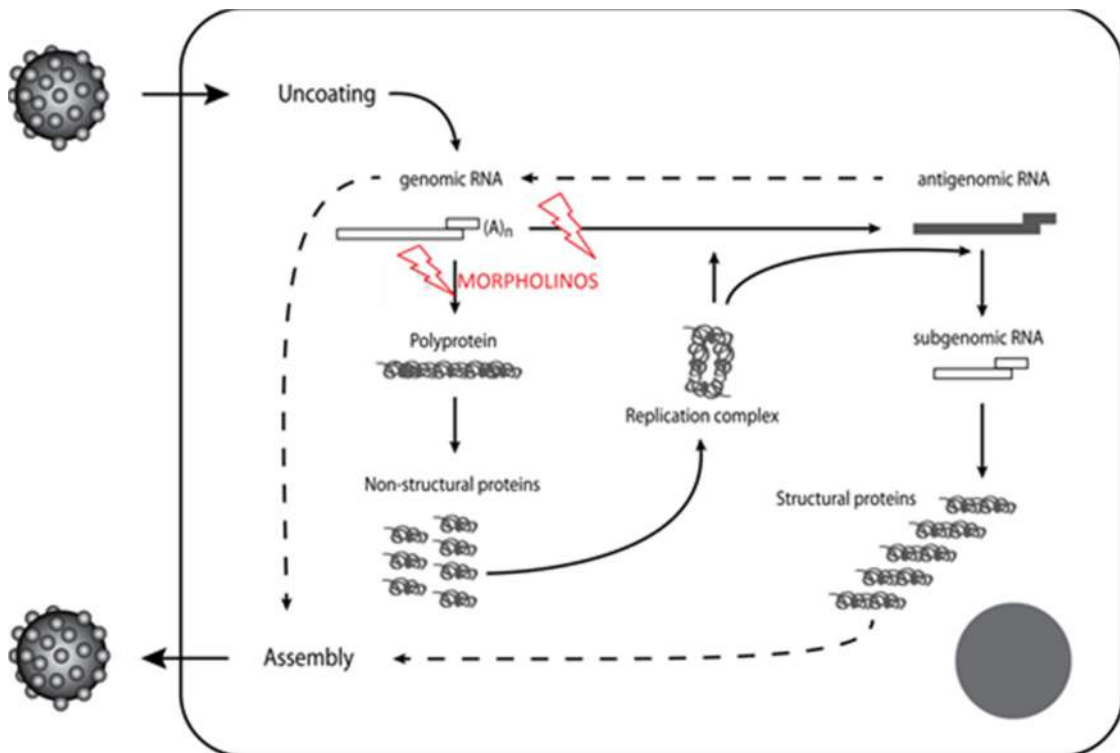


Figure 4. Cycle viral des Caliciviridae et lieux d'action des morpholinos sur le cycle schématisés par des éclairs (ABRANTES *et al.* 2012).

Le cycle viral du calicivirus est exclusivement lytique. Le virus entre dans la cellule et l'ARN sort de la capsid. Une fois dans la cellule hôte, la protéine VPg est séparée du génome viral permettant sa traduction. L'ARN positif est infectieux, il est donc traduit directement comme un ARNm. Le premier cadre de lecture ORF1 (Figure 4) est traduit permettant la fabrication de protéines non structurales formant un complexe de réplication. Ce complexe va créer un ARN antigénomique à partir de l'ARN génomique. L'ARN antigénomique va servir à la fabrication d'ARN génomique ainsi qu'à la fabrication d'ARN subgénomique (Figure 4). Cet

ARN subgénomique va être traduit en protéines structurales. Ensuite, les virions sont assemblés et sortent de la cellule après lyse (ABRANTES *et al.* 2012) (ROYALL, LOCKER 2016).

1.2. La maladie

a. Pathogénie

Le calicivirus est un virus extrêmement contagieux. Les chats sont infectés par le FCV via les muqueuses oculaires, nasales ou orales. Le virus étant très résistant dans le milieu extérieur, il ne faut pas forcément un contact entre un chat excréteur et un chat sain (COHN 2011).

Le virus se réplique en grande quantité dans la sphère orale et respiratoire. Néanmoins certaines souches du FCV ont un tropisme particulier. Des particules virales ont été retrouvées dans les viscères, les fèces et même l'urine (RADFORD *et al.* 2007).

À ce jour il y a plusieurs types de caliciviroses plus ou moins sévères chez le chat. C'est une des particularités du FCV.

En effet il semblerait qu'une mutation au sein du génome du FCV soit responsable de la forme hautement pathogène avec des répercussions systémiques sévères. Le virus se réplique alors plus rapidement, dans tout l'organisme et son pouvoir cytotoxique est supérieur (RADFORD *et al.* 2007).

b. Expression clinique

Dans sa forme localisée le FCV provoque des ulcérations buccales presque pathognomoniques, des gingivostomatites ainsi que des symptômes d'atteinte des voies respiratoires hautes (BERGER *et al.* 2015).

La forme systémique hyper virulente est responsable d'une fièvre importante, d'œdèmes cutanés des membres et la tête, des nécroses épithéliales, d'ulcérations orales sévères et de multiples défaillances d'organes entraînant la mort de l'animal dans plus de 70% des cas (RONG *et al.* 2014; RADFORD *et al.* 2007).

2. Les traitements antiviraux

Contrairement au FHV, pour lequel la plupart des antiviraux sont recensés et possiblement accessibles, le calicivirus reste un virus subtil par le milieu vétérinaire et hormis le traitement symptomatique de soutien, il n'y a pas d'antiviraux stricts à dispositions du vétérinaire dans le cadre de son exercice à ce jour.

2.1. Les morpholinos

Les morpholinos ou PMO (Phosphorodiamidate morpholino oligomer) sont des analogues d'ADN antisens qui se fixent sur l'ARN viral empêchant la liaison de cette ARN avec des protéines nécessaires à sa traduction. De cette manière, le cycle viral est impossible. Pour fabriquer ces morpholinos il faut donc isoler le génome viral (TILLEY *et al.* 2007).

Une étude utilisant un morpholino synthétisé à partir d'un calicivirus isolé dans le foie d'un chat mort du FCV a démontré l'efficacité des morpholinos *in vivo*. En effet sur un échantillon supérieur à cent chats, le taux de survie des chats traités par injection de morpholinos est supérieur à 80% contre 10% pour les chats non traités (SMITH *et al.* 2008).

Ce sont donc de très bons antiviraux.

Les morpholinos sont assez récents et ont fait l'objet de nombreuses études prometteuses, que ce soit contre le norovirus humains, contre des plasmides bactériens ou même dans la cadre de la myopathie de Duchenne.

Le coût de ces morpholinos ne permet pas à ce jour une commercialisation dans le domaine vétérinaire. Néanmoins il est possible que dans le futur leur utilisation devienne possible dans le milieu hospitalier vétérinaire.

2.2. Les polysaccharides d'*Inonotus obliquus*

Une étude récente a mise en évidence l'activité antivirale des polysaccharides d'un organisme fongique, parasite du bouleau, *Inonotus obliquus*. Ces polysaccharides (IOPs) auraient une action intéressante contre les cancers, le HIV ou encore l'hépatite C (TIAN *et al.* 2017).

Ces IOPs ont été testés *in vitro* face à plusieurs maladies félines et notamment la calicivirose. Les résultats *in vitro* sont très encourageants et comparables à la ribavirine (TIAN *et al.* 2017). Les IOPs ont aussi une action antivirale *in vitro* contre le FHV, le parvovirus félin et le coronavirus félin.

Néanmoins aucun test *in vivo* n'a encore été fait concernant la toxicité et l'efficacité une fois dans l'organisme. Il faudra donc attendre de nouvelles études sur ces molécules pour envisager un traitement.

2.3. Autres molécules à action antivirale potentielle

Plusieurs études sur l'action antivirale de certaines molécules contre le FCV servent de modèle pour les norovirus humains. En effet contrairement aux norovirus humains, le FCV peut être maintenu en culture.

Des recherches ont porté sur la théaflavine, un polyphénol du thé noir, ainsi que sur d'autres tanins condensés qu'on retrouve dans de nombreux fruits et de nombreuses plantes (IWASAWA *et al.* 2009; OHBA *et al.* 2017).

Les résultats de ces études sont présentés comme très bons mais sont limités à l'*in vitro*. Certains tanins sont toxiques chez le chien et le chat. Des études *in vivo* devront donc être nécessaires pour envisager des traitements. Ces études ayant avant tout pour but d'être des modèles pour le norovirus humain, le développement en milieu vétérinaire ne semble pas être l'objectif recherché.

C. Le virus de l'immunodéficience féline

Le virus de l'immunodéficience féline pose les mêmes problèmes chez le chat que le virus de l'immunodéficience humaine chez l'Homme. C'est une pathologie incurable qu'on retrouve fréquemment en clinique, notamment chez les chats peu médicalisés.

1. Biologie du virus de l'immunodéficience féline

1.1. Le virus

a. Classification

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) fait partie de la famille des *Retroviridae*. Ce virus est un *Lentivirus* (genre) tout comme le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), ce qui lui confère un intérêt particulier. Le FIV est beaucoup étudié comme modèle du HIV (QUINN *et al.* 2011).

b. Structure

Les rétrovirus sont des virus de grande taille (100-120nm) composés de deux brins d'ARN positifs séparés se trouvant au sein d'une capsidie icosaédrique (CA) située elle-même à l'intérieur d'une enveloppe phospholipidique. Au sein de la capsidie se trouvent des protéines

nécessaires au cycle viral. La transcriptase inverse (RT) est une enzyme particulière des rétrovirus permettant la transcription inverse de l'ARN en ADN. On trouve aussi des intégrases (IN) et des protéases (PR) (RODRIGUES, ALVES, COROADINHA 2011) (Figure 5).

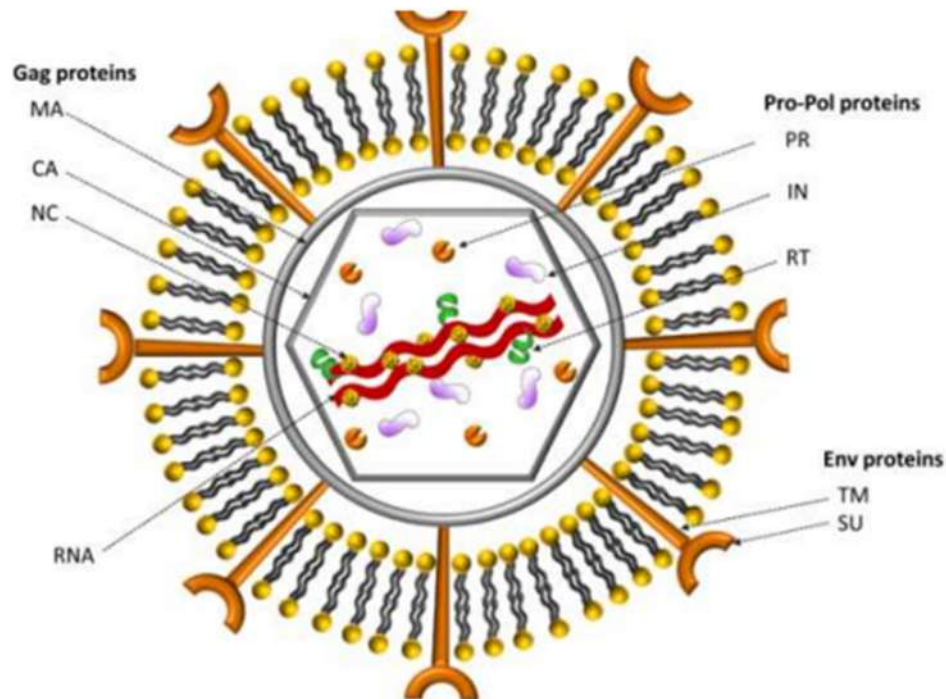


Figure 5. Représentation schématique d'un virion de FIV(RODRIGUES, ALVES, COROADINHA 2011). MA : Protéines de Matrice, CA : Protéines de la Capside, NC : Protéines de Nucléocapside, PR : Protease, IN : Intégrase, RT : Transcriptase Inverse, TM : Protéine Transmembranaire, SU : Protéine de Surface.

Dans les lentivirus des glycoprotéines spécifiques de surfaces formées par deux sous-unités (TM et SU) traversant l'enveloppe phospholipidique permettent les liaisons aux récepteurs cellulaires. Chez les primates, ces récepteurs sont les CD4 alors que chez le chat, ce sont les récepteurs CD134, aussi connus sous le nom de récepteurs OX40 (KENYON, LEVER 2011).



Figure 6. Organisation du génome du FIV (KENYON, LEVER 2011). MA : Protéines de Matrice, CA : Protéines de la Capside, NC : Protéines de Nucléocapside, PR : Protease, IN : Intégrase, RT : Transcriptase Inverse, DU : dUTPase, LTR : Séquence longue terminale répétée, rev : parties codant la protéine Rev

Le génome du FIV est bien connu (Figure 6). Le gène *gag* permet de coder pour des protéines structurales, le gène *pol* code pour les enzymes importantes à la réplication (transcriptase inverse et intégrase) et le gène *env* permet de coder pour les glycoprotéines de l'enveloppe du FIV (RODRIGUES, ALVES, COROADINHA 2011).

Il existe cinq sous-types de FIV, de A à E, classés en fonction des différentes glycoprotéines observées. Il existe aussi des recombinaisons A/B, A/C et B/C compliquant d'autant plus la lutte contre ce virus (YAMAMOTO *et al.* 2010).

c. Propriétés physico-chimiques

Comme tous les *Lentivirus*, le FIV est un virus très fragile dans le milieu extérieur. Les *Lentivirus* sont dénaturés en quelques minutes à 59°C et sont sensibles à beaucoup de désinfectants comme l'eau de Javel, le chlore ou l'alcool (TODD, SEMO, FREIRE 1998).

d. Le cycle viral

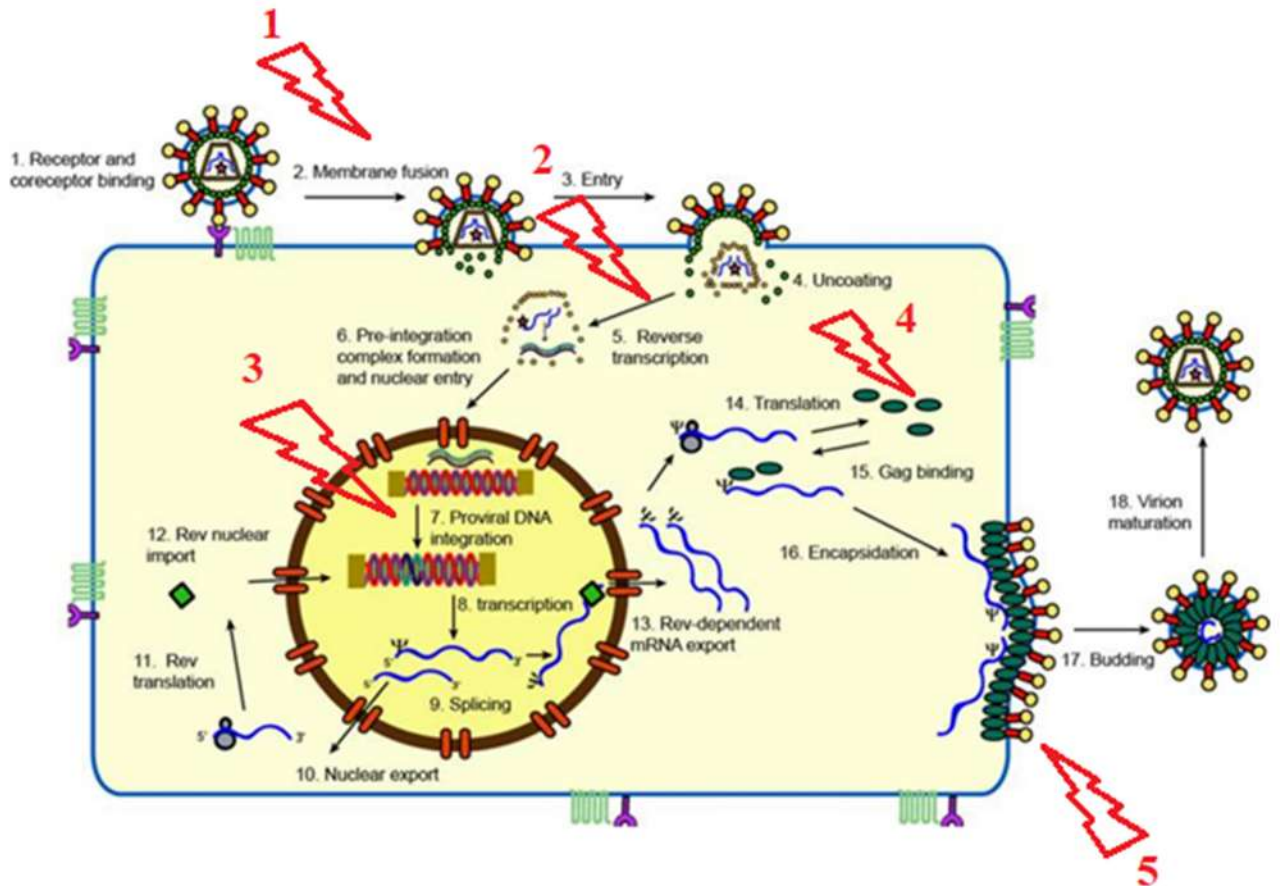


Figure 7. Schématisation du cycle viral du FIV et lieux d'actions des différents antiviraux détaillés par la suite, symbolisés par des éclairs (1 : inhibiteurs de la fusion membranaire, 2 : inhibiteurs de la transcriptase inverse, 3 : inhibiteurs de l'intégrase, 4 : inhibiteurs de la protéase, 5 : inhibiteurs du relargage) (KENYON, LEVER 2011).

Le cycle du FIV est le cycle classique des lentivirus (Figure 7). Le virus se fixe aux récepteurs CD134 grâce à la protéine de surface gp95. CD134 est très exprimés par les lymphocytes, macrophages, monocytes et cellules dendritiques des chats. La pénétration dans la cellule est possible grâce au corécepteur CXCR4 (DE PARSEVAL *et al.* 2006).

Le virus entre dans la cellule par fusion membranaire. L'ARN monocaténaire est alors converti en ADN bicaténaire par la transcriptase inverse. L'ADN viral rejoint immédiatement le noyau et s'intègre à l'ADN de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale (KENYON, LEVER 2011).

A ce stade, le FIV est sous forme de provirus et peut entrer en latence pendant plusieurs années lors de la phase asymptomatique. L'ADN viral est « caché » au sein du génome de la cellule hôte et n'est donc pas perceptible par le système immunitaire. Il semblerait que l'ARN polymérase II stoppe lorsqu'elle arrive au niveau du promoteur du provirus. Le virus serait en latence dans des zones condensées de chromatine grâce à la modification des histones (MCDONNEL, SPARGER, MURPHY 2013).

Les lentivirus codent pour une protéine Rev. Cette protéine est produite en quantité plus ou moins importante en fonction de la phase virale. Lorsqu'elle est en quantité importante dans la cellule hôte, les ARNm viraux sont plus présents. La protéine Rev revient dans le noyau et permet l'exportation nucléaire des ARNm viraux non complètement épissés grâce à la protéine d'exportation nucléaire CRM-1. Sans la présence de la protéine Rev, l'ARNm viral qui n'est pas complètement épissé ne pourrait pas sortir aussi facilement du nucléole (KENYON, LEVER 2011).

La suite du cycle est assez classique avec la traduction des ARNm viraux et la fabrication de nouvelles particules virales.

1.2. La maladie

a. Pathogénie

Le FIV se transmet par inoculation via la salive ou le sang principalement lors de morsure. Il peut aussi se transmettre de la mère au chaton mais la plupart ne survivront pas (GREENE 2013).

Une fois dans l'organisme, l'infection se déroule en trois phases sur une longue durée. Une description de l'infection en cinq phases existe aussi dans la littérature. Tout d'abord la phase aiguë où le virus va infecter des leucocytes (lymphocytes, macrophages, monocytes, cellules dendritiques), et disséminer dans de nombreux organes lymphoïdes (rate, moelle osseuse, tissus lymphoïdes intestinaux) ainsi que dans le cerveau. L'infection entre dans la deuxième phase, qui est la phase asymptomatique pouvant durer plusieurs années. Le FIV infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4⁺ en début d'infection. Les cellules infectées par le FIV sont détruites. L'organisme produit en retour des lymphocytes T CD8⁺ inversant progressivement le ratio CD4⁺/CD8⁺. À terme, le FIV infecte l'ensemble des lignées

lymphocytaires entraînant une dépression du système immunitaire, c'est la phase terminale, moins étudiée dans la littérature en raison du manque d'intérêt médical une fois cette phase atteinte (MCDONNEL, SPARGER, MURPHY 2013; ECKSTRAND, SPARGER, PITT 2017; GREENE 2013).

b. Expression clinique

Il n'y a pas de signes cliniques propres au FIV. Tout comme pour le SIDA chez l'Homme, les signes cliniques du FIV sont causés par une faiblesse d'immunité à médiation cellulaire dans un premier temps. Les chats symptomatiques peuvent présenter une perte de poids plus ou moins importante, de la fièvre, des gingivo-stomatites, une rhinite, une déshydratation, des conjonctivites et des abcès. Ces signes cliniques sont bien souvent concomitants avec des infections au FCV, FHV-1 voire à *microsporium* ou *candida* pour des affections des voies respiratoires supérieures. Les chats présentent aussi des signes d'entérite non spécifique, de dermatite ainsi qu'une polyadénomégalie. À terme l'animal va pouvoir présenter une insuffisance rénale et des endocrinopathies (ETTINGER, FELDMAN 2009; GREENE 2013; HARTMANN 2011).

Le FIV entraîne une myélosuppression, se traduisant par une leucopénie ainsi qu'une anémie (HARTMANN 2011).

Il existe une relation entre la fréquence des néoplasies retrouvées chez le chat et le FIV. La prévalence des affections néoplasiques chez les chats atteints de FIV est supérieure à 20%. L'affection la plus courante est le lymphome (KAYES *et al.* 2016).

2. Les traitements antiviraux

Tout comme pour le VIH, à ce jour, aucun traitement n'a prouvé être efficace pour éliminer complètement le FIV chez le chat infecté. Les traitements antiviraux permettront de diminuer la charge virale chez l'hôte et diminueront les effets secondaires de l'infection par le FIV (GREENE 2013; HARTMANN 2015).

2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

La transcriptase inverse est une des particularités des rétrovirus. En bloquant son activité, le cycle viral est avorté. Les antiviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse sont à ce jour les plus étudiés et découlent des recherches sur le VIH pour la plupart.

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont comme pour les inhibiteurs de l'ADN polymérase pour l'herpès virus, des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (HARTMANN 2015).

Le mode de fonctionnement est donc le même car la transcriptase inverse a une activité d'ADN polymérase.

a. La Zidovudine (AZT) et la combinaison AZT/Lamivudine

C'est la molécule la plus connue et qui fut la plus utilisée dans la recherche sur les rétrovirus. C'est la première molécule utilisée contre le VIH en 1987.

La zidovudine (ou AZT) est un analogue de la thymidine. Les différentes études montrent bien que la zidovudine est efficace *in vitro* et *in vivo* réduisant la charge virale et améliorant le ratio CD4+/CD8+. Cette molécule doit être utilisée le plus précocement possible à la phase clinique pour être efficace (GOMEZ *et al.* 2012).

Elle montre de bons résultats contre les gingivo-stomatites et les symptômes nerveux. La zidovudine permet d'accroître l'espérance de vie tout en offrant un meilleur confort de vie à l'animal à 5-10mg/kg per os BID (HARTMANN 2015).

Les différentes études montrent des résultats très variables concernant les fréquences d'effets secondaires. L'AZT n'est pas spécifique et inhibe aussi les polymérases cellulaires. L'effet secondaire le plus couramment observé est une anémie non régénérative même s'il semblerait que les chats tolèrent très bien des traitements s'étalant sur plusieurs années (GOMEZ *et al.* 2012; HARTMANN 2015; GREENE 2013).

D'autres études montrent la résistance acquise du rétrovirus à l'AZT sur un traitement à long terme grâce à des mutations au sein du génome. Cette résistance peut apparaître au bout de six mois. Cela pose donc un souci sur une infection qui évolue sur plusieurs années. Pour cette raison ce traitement est difficilement utilisable en clinique (MADEIROS SDE *et al.* 2016).

Le traitement qui semble le plus efficace *in vitro* semble être une combinaison d'AZT et de lamivudine (ou 3TC). La lamivudine est un analogue de la cytosine qui a montré son efficacité contre le FIV *in vitro* mais surtout sa synergie avec l'AZT (ARAI, EARL, YAMAMOTO 2002).

In vivo, le mélange AZT/3TC a montré de bons résultats en prophylaxie mais ne donne aucun résultat supplémentaire à l’AZT sur des chats infectés chroniquement. Des travaux sont nécessaires pour définir une posologie exacte car les études sur les posologies sont effectuées avec des échantillons relativement faibles. Néanmoins, les effets secondaires de ce traitement sont, une anémie non régénérative et une neutropénie, à partir de 100-150mg/kg/jour. Ces effets secondaires sont réversibles en diminuant la posologie (ARAI, EARL, YAMAMOTO 2002; BISSET *et al.* 2002; GREENE 2013; HARTMANN 2015).

La combinaison AZT/3TC n’est donc pas un traitement utilisable en pratique vétérinaire courante. Il pourrait être efficace uniquement de manière prophylactique mais n’aurait aucune application intéressante.

b. La Fozivudine

La fozivudine est une prodrogue de l’AZT auquel est lié un groupe lipidique. Une fois dans l’organisme elle est convertie en AZT. La particularité de la fozivudine est qu’elle ne produit aucun effet secondaire *in vivo*. Cette molécule, à la posologie de 45mg/kg, permet de diminuer la charge virale plasmatique et cellulaire lors des deux premières semaines d’infection mais n’a pas d’efficacité réelle lors d’infection chronique (FOGLE *et al.* 2011; MILLER, FOGLE 2012).

La fozivudine n’est donc pas une molécule utilisable en clinique à ce jour de par son action uniquement précoce et son coût. De plus aucune étude n’a démontré à ce jour que la fozivudine pouvait soigner les chats atteint de FIV.

c. La Stampidine

La stampidine est un analogue de la thymidine. La stampidine est efficace *in vitro* contre le FIV. Des études *in vivo* ont été effectuées montrant de bons résultats. Selon une étude, à partir de 50mg/kg pendant quatre semaines, la stampidine diminue la charge virale sur des chats infectés chroniques (UCKUN *et al.* 2003).

Néanmoins cette étude ne porte que sur quatre groupes de trois chats (un groupe placebo, un groupe à 25mg/kg, un à 50mg/kg et un à 100mg/kg). Les résultats sont bons pour les groupes ayant une posologie supérieure ou égale à 50mg/kg sans effet secondaire sur les chats (UCKUN *et al.* 2003).

Les résultats sont donc intéressants mais non conclusifs. Il faudrait approfondir les recherches avec des groupes d'individus plus importants et différentes posologies pour définir une dose efficace ainsi qu'une dose toxique.

La stampidine est de plus en plus étudiée comme traitement préventif contre le VIH. Les résultats obtenus sont très prometteurs et méritent de plus amples recherches (UCKUN *et al.* 2012).

On peut donc espérer des recherches futures pour le FIV, ainsi que des résultats positifs. Mais il faudra définir sur quelle phase d'infection la stampidine est active et si une guérison est possible ou seulement une augmentation de l'espérance et du confort de vie. L'enjeu étant toujours d'intervenir sur des chats infectés de manière chronique.

d. L'adéfovir ou PME A

L'adéfovir (ou PME A) est un analogue de l'adénosine. Les résultats concernant l'adéfovir sur le FIV sont assez contradictoires. Plusieurs études ont montré de bons résultats sur les signes cliniques (gingivo-stomatite) ainsi que sur la charge virale et le ratio CD4+/CD8+. Mais les effets secondaires sont beaucoup plus importants que pour l'AZT avec des anémies non régénératives sévères (HARTMANN *et al.* 1992, 1998).

Une étude assez ancienne montre de très bons résultats avec une diminution de la virémie et même une prévention du stade d'immunodéficience. Pour cela, la dose doit être supérieure à 6.25mg/kg/jour et inférieure à 12.5mg/kg/jour (dose à partir de laquelle le PME A présente des effets secondaires) pendant 14 jours. Le traitement doit être donné dans les 49 premiers jours post-infection (HOOVER *et al.* 1991).

Des études plus récentes effectuées parfois par les mêmes équipes de recherche, avec des groupes de dix chats, n'ont pas montré d'effets significatifs, contrairement aux anciennes études (HARTMANN 2015).

Les résultats obtenus sont donc assez contradictoires et ne permettent pas de conclure sur l'utilisation de l'adéfovir. Néanmoins il faudrait pousser l'étude de cette molécule qui a présenté de bons résultats par le passé pour s'assurer de son efficacité. Une utilisation clinique serait possible car une prodrogue de l'adéfovir est commercialisée en médecine humaine contre l'hépatite B sous le nom commercial d'Hepsera 10mg ®. Mais son prix ne permet pas à ce jour de l'utiliser couramment (plus de 500€ pour 30 comprimés).

e. Le ténofovir et le PMPDAP

Le ténofovir ou PMPA est un analogue nucléotidique proche de l'adéfovir. Son activité contre le FIV *in vitro* a déjà été démontrée. Il pourrait présenter moins de cytotoxicité que les autres antiviraux (HARTMANN 2015).

Le PMPDAP est un analogue très proche du ténofovir qui est très largement prescrit contre le VIH. Une étude récente a montré des résultats très intéressants et encourageants. La charge virale est diminuée avec le traitement ainsi que les signes biochimiques d'inflammation. Les effets secondaires sont très modérés et réversibles avec la cessation du traitement. Néanmoins les auteurs sont conscients que les échantillons sont encore trop petits pour tirer des conclusions (TAFFIN *et al.* 2015).

Le ténofovir et son analogue, le PMPDAP, sont donc des molécules qui peuvent être intéressantes contre le FIV de par leurs résultats contre le VIH. De plus amples études méritent d'être faites pour prouver l'efficacité de ces molécules *in vivo* et affiner la posologie.

f. Les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse

Il existe de nombreuses autres molécules qui ont été étudiées et qui fonctionnent *in vitro* contre le FIV. Elles sont toutes issues des recherches contre le VIH. Néanmoins aucune étude *in vivo* n'a été faite à ce jour pour la plupart de ces molécules. Pour la didanosine (analogue de l'inosine) par contre, la neurotoxicité l'élimine immédiatement des traitements possibles (HARTMANN 2015).

Pour d'autres comme la zalcitabine et la stavudine, des résistances de formes mutantes du virus ont été décrites (HARTMANN 2015).

Les molécules qui seront peut-être étudiées dans le futur sont l'emtricitabine, l'abacavir et le foscarnet que nous avons évoqué pour l'herpès virus félin.

2.2. Les inhibiteurs de fusion membranaire

Ce sont des antagonistes du récepteur CD134 ou du co-récepteur CXCR4. Ils se lient aux récepteurs bloquant ainsi l'accès au virus, qui ne peut plus effectuer de fusion membranaire pour pénétrer dans la cellule. *In vitro* les résultats sont très bons sur le VIH et le FIV (WILLETT *et al.* 2009; HARTMANN *et al.* 2012).

L'étude la plus intéressante *in vivo* porte sur le plerixafor, un antagoniste du co-récepteur CXCR4. L'administration de plerixafor à 0.5mg/Kg BID en sous cutané pendant six semaines, a permis une diminution significative de la charge virale chez les chats infectés mais ne montre pas d'amélioration des symptômes ni du ratio CD4+/CD8+. Le principal effet secondaire de ce traitement est une hypomagnésémie sans signe clinique associé. L'association avec le PMEA est à proscrire car elle produirait au contraire un accroissement des stomatites (HARTMANN *et al.* 2012).

Le plerixafor est commercialisé en médecine humaine sous forme injectable sous le nom commercial de Mozobil®. Il est pour le moment utilisé chez les patients atteints de myélome et de lymphome en vue d'une autogreffe.

Le plerixafor est donc une molécule très intéressante en médecine humaine comme en médecine vétérinaire contre les *Lentivirus*. Il faut par contre plus de recherches pour définir une posologie, l'efficacité réelle, les risques et les associations possibles de ce traitement avec d'autres molécules.

2.3. Les inhibiteurs de l'intégrase

L'intégrase permet d'intégrer l'ADN viral dans celui de la cellule hôte. Les inhibiteurs de l'intégrase sont les derniers antiviraux proposés contre le VIH. Ils présentent des résultats intéressants et ne présentent pas d'effets secondaires (GUTIERREZ MDEL *et al.* 2013).

Des tests *in vitro* montrent une bonne efficacité du raltegravir, un inhibiteur de l'intégrase, contre le FIV. Par contre aucune étude *in vivo* n'a été faite contre le FIV. Seules des études contre le FeLV, un autre *Retroviridae*, ont été réalisées montrant que le traitement est sûr, sans aucun effet secondaire avec de bons résultats (BOESCH *et al.* 2015; HARTMANN 2015).

Les inhibiteurs de l'intégrase sont donc des traitements d'avenir intéressants qui méritent de plus amples recherches *in vivo* contre le FIV.

2.4. Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de protéase sont des inhibiteurs compétitifs prenant la place du substrat de la protéase.

Pour ces molécules Le FIV présente un grand intérêt comme modèle du VIH. La protéase du FIV est semblable à la protéase du VIH-1 sous une forme mutée du virus résistante à ces médicaments. Les études faites sur les inhibiteurs de la protéase montrent que parmi les molécules existantes, le tipranavir est la plus efficace *in vitro*. Le lopinavir et l'atazanavir n'auraient pas une action complète contre le virus (NORELLI *et al.* 2008; HARTMANN, WOODING, BERGMANN 2015).

Le tipranavir est donc une molécule intéressante contre le VIH-1. Pour le milieu vétérinaire, aucune étude *in vivo* n'a encore été menée. Il faudrait donc attendre de nouvelles recherches pour déterminer le réel intérêt en clinique vétérinaire.

2.5. Les inhibiteurs du relargage de la cellule hôte

La BST2 ou téthérine est une protéine membranaire dont la synthèse est induite par les interférons de l'hôte. Elle empêche la sortie des particules virales en les bloquant à la surface des cellules hôtes. Mais les différentes études montrent bien que la téthérine est un traitement inefficace contre le FIV et favorise même la sélection de mutants résistants à la BST2. Donc le traitement est contre-indiqué chez le chat contre le FIV (MORRISSON *et al.* 2014; DIETRICH, HOSIE, WILLETT 2011).

En conclusion, il n'y a actuellement pas de traitement consensuel contre le FIV. Guérir un chat infecté chronique est, pour le moment, impossible. Néanmoins, les résultats actuels sur le VIH montrent bien que les multi-thérapies antivirales augmentent l'espérance de vie des patients atteints ainsi que le confort de vie. La guérison n'est pas encore atteinte mais est un objectif de plus en plus crédible (YANG *et al.* 2017).

Chez le chat, les recherches ne sont pas encore autant abouties que chez l'Homme. Néanmoins certaines molécules permettent d'améliorer l'espérance de vie, le confort de vie ainsi que le statut immunologique de l'animal (HARTMANN, WOODING, BERGMANN 2015).

Si aucun traitement n'est totalement efficace sans présenter d'effets secondaires, il faut envisager chez le chat, comme chez l'Homme, de combiner les différents traitements.

À ce jour, la fozivudine, le plerixafor et l'adéfovir présentent des résultats encourageants. Le coût des produits est encore important. Les futures recherches issues de la recherche humaine pourront peut-être fournir des résultats intéressants dans le traitement du FIV.

D. Le virus leucémogène félin

Le virus leucémogène félin est un rétrovirus entraînant une affection grave menant à la mort de l'animal à court ou moyen terme. Il est important de le dépister très rapidement de par sa contagiosité. C'est un virus que l'on retrouve fréquemment en clinique.

1. Biologie du virus leucémogène félin

1.1. Le virus

a. Classification

Tout comme le FIV, le virus leucémogène félin (FeLV) appartient à la famille des *Retroviridae*. Il possède donc une transcriptase inverse. Par contre, le FeLV est un *Gammaretrovirus*. Les virus appartenant à ce genre induisent des phénomènes néoplasiques tels que les lymphomes ou sarcomes (BEATTY 2014; HARTMANN 2015).

b. Structure

La structure du FeLV est très similaire à celle du FIV. C'est un virus à ARN positif diploïde, contenu dans une nucléocapside icosaédrique avec des enzymes utiles au cycle viral (transcriptase inverse, intégrase, protéase). La nucléocapside est composée de trois protéines différentes, la p10, la p15 et majoritairement la protéine p27 qui sert au diagnostic. Le FeLV est un virus enveloppé et l'enveloppe externe est composée de glycoprotéines de surface, notamment gp70, associées à des protéines transmembranaires, notamment p15E. Entre l'enveloppe externe et la nucléocapside se trouve une enveloppe interne composée de la protéine p12 (LUTZ 2015).

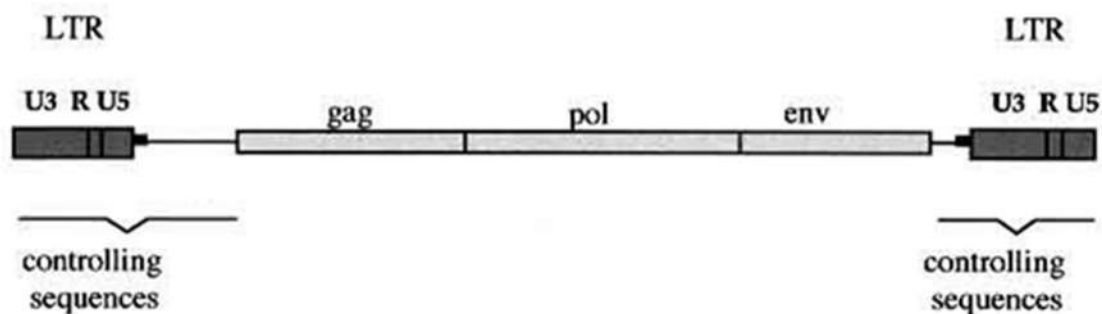


Figure 8. Schématisation du génome du FeLV (LUTZ 2015). LTR : séquence terminale longue répétée, U3 : région unique en 3', U5 : région unique en 5', R : région répétée

En tant que rétrovirus, le génome du FeLV est très semblable à celui du FIV (Figure 8). Les trois gènes d'intérêt sont les mêmes que pour le FIV. Le gène *gag* qui code pour les protéines structurales, le gène *pol* qui code pour les enzymes nécessaires au cycle viral (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et le gène *env* qui code pour les protéines de membrane du FeLV (GREENE 2013).

Une mutation au sein du gène *env* et donc une différence au niveau des protéines de membrane est à l'origine des différents sous-groupes du FeLV. Il y a quatre sous-groupes; le A, le B, le C et le T découvert plus récemment. Le FeLV-A est retrouvé dans toutes les infections cliniques et c'est le sous-groupe qui se transmet entre chats. Les sous-types B, C et T sont des mutations du FeLV-A, qui, associés au FeLV-A ont un pouvoir pathogène bien plus important que le sous-groupe A seul (ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

Il semblerait que chacun de ces sous-types provoque des signes cliniques différents. Le sous-groupe B est associé aux tumeurs malignes, le C provoque des anémies non régénératives et une aplasie médullaire alors que le T est très cytolytique et entraîne une immunodéficience sévère suite à la destruction des lymphocytes T (ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

c. Propriétés physico-chimiques

Comme tous les rétrovirus, le FeLV est un virus très fragile dans le milieu extérieur. Il ne supporte pas la dessiccation, les UV, les détergents ordinaires et le savon. Le virus peut, par contre, survivre 1 semaine dans des fluides organiques à température ambiante (SYKES 2013; GREENE 2013).

d. Le cycle viral

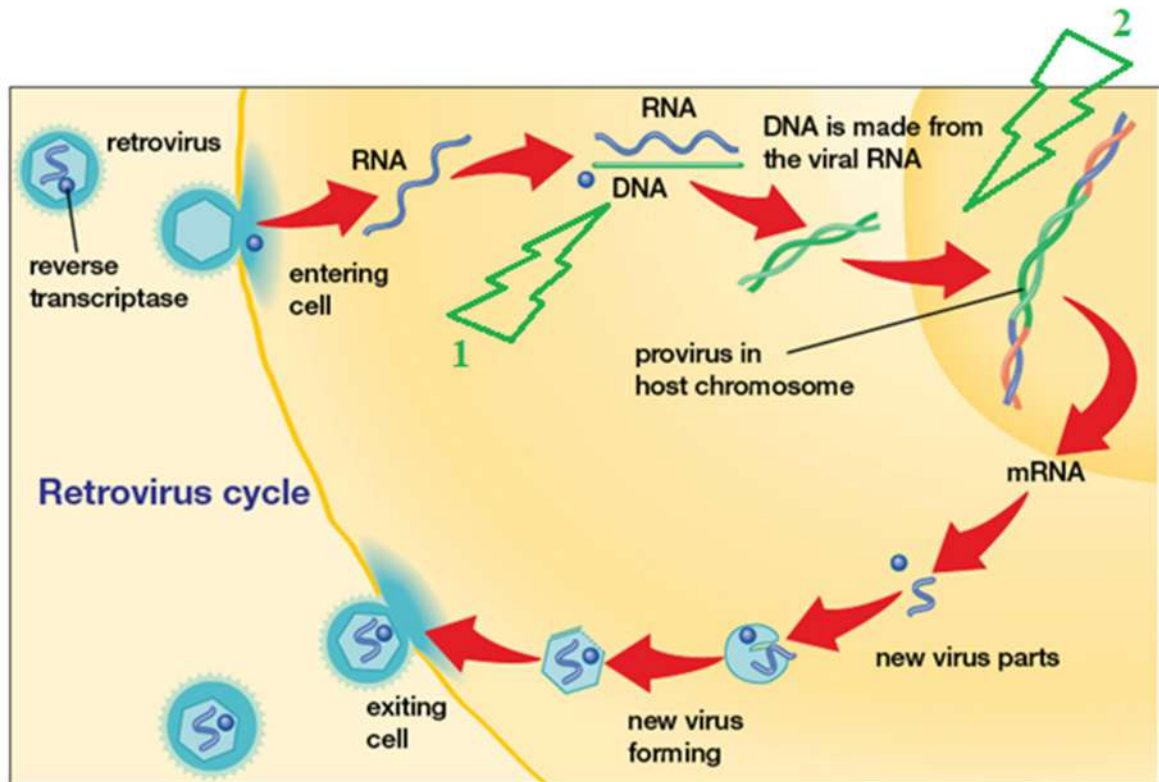


Figure 9. Schématisation du cycle du FeLV, cycle commun aux Retrovirus et lieux d'action des antiviraux symbolisés par des éclairs (1 : Inhibiteurs de la transcriptase inverse, 2 : Inhibiteurs de l'intégrase) (LUTZ 2015).

Le cycle du FeLV est identique à celui du FIV (Figure 9). La particularité du cycle viral du FeLV, consiste en des récepteurs membranaires qui diffèrent pour chaque sous-type de FeLV (ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

Le FeLV-A utilise le feTHTR1 (Feline high affinity thiamine transporter 1) pour se fixer à la cellule hôte via la protéine gp70. Ce récepteur se trouve au niveau des cellules de l'intestin grêle, du foie, des reins ainsi que dans les systèmes lymphoïdes. Le FeLV-A peut donc se retrouver dans de nombreux tissus de l'hôte (ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

Le FeLV-B utilise prioritairement le récepteur Pit1. Il peut aussi utiliser le récepteur Pit2 qui partage une région d'acides aminés identique à Pit1, essentielle à la reconnaissance du FeLV B. Le virus pourrait aussi reconnaître, *in vitro*, des récepteurs Pit2 d'autres espèces telles que l'homme ou le hamster partageant cet assemblage d'acides aminés (BOOMER *et al.* 1997).

Le FeLV-C utilise comme récepteur, la protéine FLVCR. C'est une protéine qui sert à l'export d'hème permettant la survie des proérythroblastes en limitant l'excès d'hème. Cela

permet aussi un meilleur recyclage des hèmes par les macrophages. Ce transporteur permet aussi d'exporter d'autres porphyrines, en fonction de la concentration de l'hémopexine sérique. L'hémopexine a un rôle essentiel dans l'équilibre ferrique notamment lors d'hémorragies. Cela permet de comprendre les signes cliniques associés au FeLV-C (YANG *et al.* 2010; QUIGLEY *et al.* 1999).

Enfin, le récepteur nécessaire au FeLV-T est, tout comme pour le FeLV-B, le récepteur Pit1. Néanmoins, Pit2 ne serait pas un récepteur possible à ce sous-type. Le récepteur Pit1 n'est pas suffisant pour permettre au FeLV-T de pénétrer dans les lymphocytes T. Il faut aussi un corécepteur nommé FeLIX. Ce corécepteur est exprimé par les cellules lymphoïdes, ce qui explique l'immunodéficience sévère que provoque le FeLV-T (ANDERSON *et al.* 2000; ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

1.2. La maladie

a. Pathogénie

Seul le FeLV-A est contagieux. Le virus se transmet via la salive, les sécrétions nasales, le lait et les fèces. La contamination se fait donc lors de contact salivaire (contact nez à nez ou toilettage), de morsure et de proximité importante entre les chats (partage de litière par exemple). Les chatons infectés durant la gestation ne sont généralement pas viables (LUTZ 2015).

L'infection commence donc le plus souvent au niveau de l'oropharynx. Les lymphocytes sont très vite infectés, puis en rejoignant la moelle osseuse, qui est un lieu de réplication cellulaire important, rependent l'infection très rapidement. Le FeLV infecte toutes les cellules de la lignée blanche par la suite. Les virions se retrouvent assez vite en grande quantité dans les glandes salivaires ainsi qu'au niveau des épithéliums intestinaux permettant de nouvelles contagions via la salive et les fèces (LUTZ 2015; ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

Tout comme le FIV, le FeLV entraîne une destruction des lymphocytes CD4⁺ puis des CD8⁺, il y a donc aussi une inversion du ratio CD4⁺/CD8⁺. Cette inversion est moindre car la destruction des CD8⁺ est plus importante que pour le FIV (ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012; HARTMANN 2011).

b. Expression clinique

Tout comme pour le FIV, les signes cliniques associés au FeLV sont très divers et malgré sa faible prévalence, le FeLV peut être suspecté dans grand nombre de symptômes non spécifiques.

Le FeLV est un virus provoquant l'apparition de tumeurs. C'est une des particularités qui le classe dans les virus oncogènes. Le virus insère dans la séquence génétique de la cellule hôte des proto-oncogènes et inhibe les gènes suppresseurs des tumeurs. Les tumeurs les plus courantes sont le lymphome et la leucémie. Un chat infecté a environ soixante fois plus de risque de développer un lymphome qu'un chat sain (SYKES 2013).

La destruction des leucocytes va, tout comme avec le FIV, entraîner une immunodéficience, permettant des infections opportunistes par de nombreux pathogènes plus ou moins bénins (salmonellose, mycoplasmoses, toxoplasmose) (LUTZ 2015; ALVES, PIMENTA DOS REIS 2012).

En plus de ces symptômes, le FeLV provoque des anémies non régénératives, des syndromes neurologiques, des entérites et d'autres symptômes non spécifiques (SYKES 2013).

2. Les traitements antiviraux

Les traitements antiviraux étudiés pour le FeLV sont dans l'ensemble les mêmes que pour le FIV avec parfois des résultats différents. Certaines molécules n'ont pas été étudiées *in vivo*.

2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

a. La zidovudine

Les résultats concernant la zidovudine (AZT) contre le FeLV sont mitigés. L'AZT est inefficace pour un chat déjà infecté naturellement (SYKES 2013; HARTMANN, WOODING, BERGMANN 2015).

Néanmoins, *in vitro* et pour un chat infecté expérimentalement depuis une semaine, les résultats sont bons. Chez ces chats infectés expérimentalement, l'AZT à 5-10mg/kg, *per os* ou sous-cutané, protège la moelle osseuse de l'infection et empêche une virémie permanente (HARTMANN, WOODING, BERGMANN 2015).

Il est difficile d'imaginer pouvoir mettre en place ce genre de traitement en clinique. D'autant plus que l'AZT provoque des effets secondaires sévères déjà évoqués.

b. La zalcitabine

La zalcitabine (analogue de la cytidine) a été testée chez des chats expérimentalement infectés. La demi-vie de la zalcitabine étant très courte, un implant sous-cutané permettant un relargage constant a été posé sur les chats infectés. Les résultats montrent que dans le cadre expérimental, la zalcitabine inhibait la multiplication virale et a retardé l'apparition de la virémie détectable. Néanmoins, dès l'arrêt du traitement, la virémie revient à un taux « normal » très rapidement. De même, la molécule n'a pas été testée chez les chats infectés chroniques (HARTMANN 2015).

Les tests cliniques avec des perfusions de zalcitabine ont montré que pour ce mode d'administration, les effets secondaires étaient très sévères causant la mort des chats en cas de surdosage à partir de 5mg/kg/h. À faible dose, la zalcitabine provoque une thrombopénie (HARTMANN 2015).

Malgré des résultats corrects avec un implant sous-cutané, la zalcitabine seule, ne permet pas de guérir un chat du FeLV. Elle pourrait être envisagée comme complément lors de multi-thérapie si des recherches plus poussées sont faites. Cette molécule risque malheureusement de ne jamais être commercialisée en médecine vétérinaire.

c. L'adéfovir ou PME A

L'adéfovir est efficace contre le FeLV *in vitro*. *In vivo*, contrairement au FIV, les études qui ont été faites chez des chats infectés expérimentalement montrent de bons résultats et sont assez concordantes. La même étude, indiquant de bons résultats pour le FIV, explique que si le traitement est donné dans les 50 premiers jours après l'infection, l'adéfovir à la même dose que pour le FIV, soit entre 6.25 et 12.5mg/kg/jour pendant 14 jours, présente de bons résultats.

Il semblerait même que le PME A pourrait éviter une virémie persistante et donc permettre d'obtenir une infection focale ou abortive (HOOVER *et al.* 1991; HARTMANN 2015).

Néanmoins d'autres études ont prouvé que le PME A n'était pas efficace chez des chats infectés de manière naturelle malgré un traitement de 3 semaines (HARTMANN 2015).

Il faut se poser la question du stade de ces chats infectés de manière naturelle. Dans ce cas, ils sont évidemment à un stade plus avancé de la maladie, ce qui peut expliquer les résultats décevants.

L'adéfovir présente donc un intérêt certain de par les résultats obtenus contre le FIV et le FeLV. C'est en plus une molécule commercialisée en médecine humaine mais à un prix ne permettant pas son utilisation de manière systématique (prix de 30 comprimés supérieur à 500€). Par conséquent, on ne peut qu'espérer une démocratisation des antiviraux et de nouvelles études *in vivo* plus significatives sur cette molécule en médecine vétérinaire.

d. La suramine

La suramine est un inhibiteur de la transcriptase inverse qui a la particularité de ne pas être un analogue nucléosidique. Elle agit en tant qu'inhibiteur compétitif, en se liant au site d'amorce nécessaire au fonctionnement de la transcriptase inverse (HARTMANN 2015).

Il n'existe qu'une étude datant des années 90 portant sur la suramine et le FeLV. Cette étude a été faite peu de temps après que les chercheurs aient découvert l'action de la suramine sur les rétrovirus. Elle porte sur un échantillon très faible de l'ordre du cas clinique (2 chats). L'étude montre que pour des chats infectés naturellement, la suramine permettait de diminuer, voire stopper l'infection lors du traitement. Par contre, deux semaines après l'arrêt de ce traitement, il n'y avait plus aucun effet de la suramine et l'infection revenait au niveau initial (COGAN, COTTER, KITCHEN 1986).

Cette étude est très discutable de par la méthode et l'échantillon. Il est donc impossible de conclure sur une possible utilisation de la suramine en médecine vétérinaire à ce jour.

De plus la suramine provoque d'importants effets secondaires chez l'Homme (HARTMANN 2015).

Il faut donc rester prudent sur l'utilisation de cette molécule avec les connaissances actuelles.

2.2. Inhibition de l'intégrase

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase qui a été testé contre le FeLV.

Le raltégravir a montré de très bons résultats *in vitro* contre le FeLV (GREG *et al.* 2012; CATTORI, WEIBEL, LUTZ 2011).

In vivo, le raltégravir a été utilisé lors d'une étude portant sur 7 chats infectés au stade virémie persistante. La posologie était de 40mg puis 80mg *per os* BID pendant 9 semaines. Lors du traitement, la virémie a significativement diminué chez tous les chats. Le traitement était très

bien toléré sans effet secondaire. À la fin du traitement, il y a eu un effet rebond chez 6 chats, avec un retour de la virémie au stade initial. Seul un chat a présenté des anticorps anti-FeLV et une virémie basse post-traitement (BOESCH *et al.* 2015).

Cette étude peut être la base d'autres études pour trouver une posologie et vérifier le réel intérêt du raltégravir. Le fait qu'un seul chat conserve une virémie basse post-infection et fabrique des anticorps peut être complètement physiologique et ne pas dépendre du raltégravir. Néanmoins, durant la phase d'infection, le raltégravir aide à maintenir une virémie basse d'après ces résultats, ce qui pourrait aider au traitement.

Le raltégravir est commercialisé sous le nom commercial d'Isentress®, comprimés à croquer de 25,100 et 400mg. Le prix du médicament est, encore une fois, très cher pour l'administrer systématiquement (plus de 550€ pour 60 comprimés).

2.3. La TRIM25, une protéine antivirale inhibant les stades avancés du FeLV

TRIM25, appartient à la grande famille des TRIM (Protéines au motif Tripartite). Les TRIM sont impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires comme la différenciation ou l'apoptose.

Les TRIM ont aussi un rôle essentiel dans l'immunité, elles sont induites par l'interféron I et ont un effet antirétroviral plus ou moins compris chez l'Homme à des stades précoces ou tardifs (KOBA, OQUMA, SENTSUI 2015).

TRIM25 a un rôle d'ubiquine ligase. L'ubiquine est une protéine se retrouvant dans tout l'organisme permettant la régulation de la fonction de nombreuses protéines (via les voies de recyclage et dégradation).

Pour illustrer l'action très diverse de TRIM25, une étude très récente a montré qu'une inhibition de celle-ci et d'une autre protéine (l'USP15) permettrait de réduire la neuroinflammation et ainsi d'espérer soigner les signes cliniques de la sclérose en plaque (TORRE *et al.* 2017).

Chez le chat, une étude *in vitro* récente a montré qu'une surexpression ectopique de TRIM25 à un stade infectieux avancé permettait de réduire significativement la quantité de protéines virales produites ainsi que de diminuer le relargage extra cellulaire. Par contre la quantité

d'ADN proviral reste inchangée, les cellules restent donc infectées (KOBA, OQUMA, SENTSUI 2015).

Cette protéine n'est pas un antiviral au sens strict mais elle montre des résultats novateurs dans de nombreux domaines. Il sera donc très intéressant de suivre les futures recherches basées sur l'expression de certains gènes comme celui de TRIM25. Néanmoins il faudrait pour cela utiliser la thérapie génique et elle ne sera probablement jamais disponible en médecine vétérinaire courante.

En conclusion, le FeLV est un virus qui, tout comme le FIV, semble à ce jour impossible à soigner avec uniquement des antiviraux. Il est toutefois possible de limiter les signes cliniques et d'augmenter l'espérance de vie de l'animal atteint. Certaines molécules, comme l'adéfovir ou la zalcitabine en implant, montrent des résultats intéressants, notamment si l'infection est prise en charge très précocement, et méritent d'être plus explorées à l'avenir. Il faudra malheureusement attendre que ces molécules deviennent accessibles financièrement.

Le traitement sera d'autant plus efficace s'il est accompagné d'immunomodulateurs, tels que les interférons qui seront développés par la suite.

E. Le virus de la péritonite infectieuse féline

1. Biologie du virus de la péritonite infectieuse féline

1.1. Le virus

a. Classification

Le virus de la péritonite infectieuse féline (FIPV) appartient à la famille des *Coronaviridae*. C'est un *Alphacoronavirus* (genre) tout comme le coronavirus canin avec lequel il a été groupé au sein de la même espèce (*Alphacoronavirus 1*). C'est un virus commun du tube digestif des chats (FCOV) qui suite à des mutations provoque la PIF (variant FIPV) (WANG *et al.* 2016).

b. Structure

Les *Coronaviridae* sont des virus enveloppés de grande taille (120-160nm) à ARN simple brin positif. Les protéines S transmembranaires traversent l'enveloppe et forme des spicules,

permettant l'attachement aux récepteurs des cellules hôtes, la fusion membranaire et donnant un aspect en couronne au virus (Figure 10) (GONON 1998).

Les protéines membranaires M sont notamment essentielles à l'assemblage du virion et dans le bourgeonnement des particules virales (NEUMAN *et al.* 2011).

Les protéines S et M sont importantes dans l'induction de la réponse immunitaire de l'hôte (GONON 1998).

L'ARN est au sein d'une nucléocapside formée par les nucléoprotéines N qui protègent et chaperonnent le génome viral (NEUMAN *et al.* 2011).

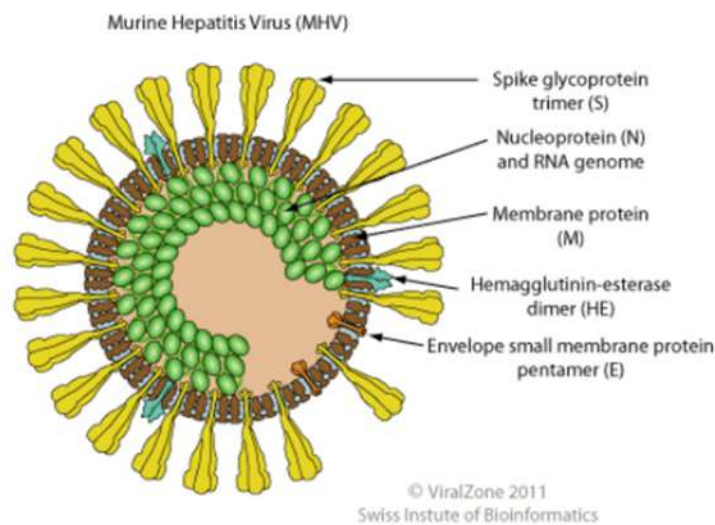


Figure 10. Schéma d'un virion typique de Coronaviridae. (D'après ViralZone© 2011)

Le génome des *Coronaviridae* mesure 27 à 32kb ; c'est le plus grand génome au sein du groupe des virus à ARN. Pour le coronavirus félin (FCoV), il y a 11 cadres de lectures. Le FCoV est très sujet aux mutations ponctuelles de par la taille de son génome et parce que l'ARN polymérase n'a pas de fonction de correction. Il existe donc de nombreuses souches de coronavirus félin dues à ces mutations et ces recombinaisons, qui permettent d'expliquer la pathogénie de la PIF (LEWIS *et al.* 2015; GONON 1998).

c. Propriétés physico-chimiques

Comme tous les virus enveloppés, les *Coronaviridae* sont relativement fragiles dans le milieu extérieur. Mais malgré cette fragilité, il a été montré que des coronavirus humains pouvaient survivre plusieurs jours à température et à humidité ambiante (GELLER, VARBANOV, DUVAL 2012).

d. Le cycle viral

Le virus pénètre dans la cellule par endocytose après son attachement à l'aide des protéines S. Une fois dans la cellule, l'ARN positif est relâché dans le cytoplasme puis est répliqué sous forme d'ARN double brin. Il est transcrit et répliqué, les protéines structurales sont produites à partir de l'ARNm. La particule virale est assemblée au niveau de réticulum endoplasmique ainsi qu'au niveau de l'appareil de Golgi. Les virions sont relargués dans l'organisme par exocytose.

1.2. La maladie

a. Pathogénie

La PIF se retrouve principalement chez des jeunes chats (70% des chats infectés ont moins de 1 an) vivant dans un contexte de chatterie ou en présence de nombreux chats. Elle peut aussi toucher les vieux chats. Il semblerait que la race Bengale soit fortement sensible à l'infection (MOSTL 2015).

Le coronavirus félin existe sous deux génotypes, le FCoV I et le FCoV II. Le FCoV I est le sérovar impliqué dans 70 à 98% des cas de PIF, suite à des mutations, selon la région géographique (KIPAR, MELI 2014).

Les sérovares du FCoV induisent une entérite féline (FECV pour Feline enteritis coronavirus feline) et sont des virus omniprésents dans le tube digestif du chat. Le FECV pénètre dans l'organisme par voie oro-nasale puis rejoint le tube digestif. Il est capable d'infecter directement les entérocytes et de s'y répliquer provoquant des symptômes assez frustes semblables à une entérite. Le chat infecté excrète des particules virales dans les selles pendant plusieurs mois voire plus d'un an (TEKELIOGLU *et al.* 2015).

Contrairement à ce qui était pensé par le passé, le FECV infecte aussi les monocytes et atteint le compartiment sanguin de manière transitoire. Ce n'est donc pas uniquement cette capacité d'infection qui provoque la PIF (KIPAR, MELI 2014).

La théorie la plus récente et la plus probable est que le FECV subit des mutations au sein de l'organisme et devient ainsi le virus provoquant la péritonite infectieuse féline (FIPV). Les études génétiques sur des chats infectés vont dans ce sens.

Sachant que le FECV peut infecter et se reproduire sur une courte durée dans les monocytes et macrophages, une hypothèse actuelle est que le virus subit au moins une mutation au sein des monocytes et macrophages. Ce mutant, le FIPV, est capable quant à lui de se répliquer dans les monocytes et macrophages de manière pérenne et acquière un tropisme pour ces cellules. Les mutations retrouvées sur les FIPV concernent la protéine de surface S et la protéine M. Il peut donc exister un virus de la PIF différent par chat infecté (KIPAR, MELI 2014; PEDERSEN 2014).

b. Expression clinique

Il y a deux formes cliniques de péritonite infectieuse féline, la forme humide et la forme sèche.

La forme humide est caractérisée par la formation d'un épanchement pluricavitaire jaune citrin caractéristique. Cet épanchement serait dû au relargage du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) par les monocytes et macrophages infectés. Ce facteur de croissance permet notamment l'angiogenèse, la migration des monocytes mais aussi d'augmenter la perméabilité vasculaire, expliquant ainsi la présence d'un épanchement important. Cette protéine est impliquée dans des épanchements plus importants en médecine humaine lors de cancers ovariens. Il a été montré que les chats atteints de la forme humide de la PIF, possédaient une plus grande quantité sérique de VEGF (TAKANO *et al.* 2011).

Les signes cliniques visibles en cas de PIF sèche, ou avant l'apparition de l'ascite sont assez variables. Le chat peut présenter une fièvre ne rétrocedant pas avec des antibiotiques, une léthargie, une anorexie avec une perte de poids. Des signes oculaires sont très fréquents, les chats infectés peuvent présenter une anisocorie, une chorioretinite, un hyphéma ou une uvéite. Certains chats peuvent aussi présenter des signes nerveux (10%), des signes cutanés avec des lésions nodulaires ou pyogranulomateuses (MOSTL 2015).

À l'autopsie, on retrouve des lésions granulomateuses et de vascularites entraînant des défaillances organiques multiples notamment dans l'abdomen. Le chat peut donc présenter une insuffisance rénale ou hépatique (KIPAR, MELI 2014).

2. Les traitements antiviraux

De nombreuses études ont été faites sur la PIF et sur le traitement. Il faut néanmoins rester très critique sur certaines d'entre elles. Toutes les études *in vivo* faites au 20^{ème} siècle ne sont

pas significatives. Dans la majeure partie de ces études, le diagnostic de la PIF n'était pas fait et le traitement se basait sur une suspicion. D'autres, n'avaient pas de groupe témoin ou relevaient de l'ordre du cas clinique avec un traitement sur un nombre d'individus très faible. Les résultats de ces études sont présentés comme encourageant mais sont très décevants avec dans tous les cas la mort de nombreux chats lors de la première année ou alors un diagnostic non confirmé pour les survivants (HARTMANN, RITZ 2008).

Il faut donc se baser sur les études récentes et rester critique sur les échantillons, les médianes de survie ainsi que sur la rigueur des études.

2.1. Le nelfinavir et l'agglutinine de *Galanthus nivalis*

Le nelfinavir se lie aux sites actifs des protéases. Il est notamment utilisé contre le VIH en se liant à la protéase virale empêchant le clivage des polypeptides et donc la formation de virions immatures. Son fonctionnement est similaire pour le coronavirus félin.

Galanthus nivalis est une plante appelé Perce-neige. L'agglutinine de *Galantus nivalis* (GNA) a des propriétés anti-tumorales et antivirales. La GNA permet de bloquer l'entrée des virus dans les cellules hôtes en se liant aux lectines. Elle permet aussi de supprimer le glycane de l'enveloppe du virus permettant aux anticorps d'agir sur le virus (WU, BAO 2013).

Une étude très complète a testé 16 antiviraux différents. L'étude a été faite *in vitro* sur des cellules fœtales de chats infectées par le coronavirus. La cytotoxicité de ces antiviraux a aussi été testée *in vitro* en fonction de la concentration.

Les 16 antiviraux utilisés sont des analogues nucleosidiques (acyclovir, idoxuridine et ribavirine), des inhibiteurs protéiques (atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir et saquinavir), des inhibiteurs de la transcriptase inverse (efavirenz, lamivudine, lamivudine/zidovudine, nelvirapine et stavudine) et des molécules ayant d'autres activités antivirales (emodin, GNA et la promazine).

Les résultats ont montré que les composés les plus efficaces et les plus sûrs étaient la GNA et le nelfinavir. L'étude a poursuivi en testant les deux composés associés : les résultats ont été encore plus intéressants. (HSIEH *et al.* 2010)

Malgré tout, cette étude ne comporte pas de résultats *in vivo* et ces composés restent très coûteux et non accessibles en pratique commune. Il faudra donc considérer ces résultats et les corrélés avec des résultats futurs.

2.2. La cyclosporine A

La cyclosporine A (CsA) a de nombreuses applications et notamment comme immunosuppresseur. Elle inhibe les cyclophilines en se liant à celles-ci. Les cyclophilines cellulaires interviennent dans de nombreuses étapes intracellulaires comme la translocation du cytoplasme au noyau ou dans la transcription de certains gènes.

Une étude *in vitro* a été faite sur de nombreux coronavirus dont le coronavirus félin. Cette étude montre une très bonne efficacité de la CsA sur le coronavirus félin, inhibant la réplication virale. Après avoir éliminé les voies d'inhibitions classiques des cyclophilines (Cyps) avec d'autres molécules spécifiques, il semblerait que les Cyps interviennent dans la réplication virale et que la cyclosporine A soit une molécule inhibitrice de cette voie intracellulaire. Le rapport exact entre la réplication virale et les Cyps n'est pas encore bien compris (TANAKA, SATO, SASAKI 2013).

L'étude montre donc des résultats intéressants nécessitant d'être approfondis. Il faut comprendre la fonction exacte des cyclophilines sur la réplication virale pour connaître l'intérêt des cyclosporines A. Il faudrait une étude pour déterminer l'efficacité *in vivo* de ce traitement ainsi que sa posologie contre la PIF ou d'autres virus.

Les cyclosporines sont commercialisées et utilisées couramment en médecine vétérinaire sous le nom de Cyclavance®.

2.3. Inhibition de l'interaction entre la protéine S et le récepteur membranaire

Une étude a testé plusieurs peptides synthétiques *in vitro*. Ces peptides auraient la capacité d'éviter la reconnaissance entre une sous-unité de la protéine S et le récepteur membranaire en s'intercalant au sein de la protéine, empêchant ainsi sa translocation. Parmi les peptides testés, l'un d'entre eux montre d'excellents résultats allant jusqu'à inhiber à 97% la réplication virale (LIU, TSAI, CHUEH 2013).

Cette étude est uniquement *in vitro* et les auteurs ne connaissent pas les effets de ces peptides *in vivo*. De plus, les peptides sont utilisés en association avec de l'interféron α . Ainsi on ne

sait pas exactement quelle est la part d'action des peptides, sachant que l'interféron donne de bons résultats *in vitro*, malgré des résultats *in vivo* plus décevants.

F. Les interférons chez le chat, des antiviraux non spécifiques

Les interférons sont des polypeptides intervenant dans la communication cellulaire pour induire une réponse immunitaire. Les interférons de type I (α , β et ω) sont produits par les cellules infectées. Ils servent de message d'alerte pour les cellules immunitaires et ont une action sur les cellules infectées ainsi que sur les cellules avoisinantes inhibant ainsi la réplication virale. Les interférons de type II (γ) sont produits par les lymphocytes T et les cellules « natural killer » en réponse à leur reconnaissance des cellules infectées. Les interférons permettent de favoriser l'expression de certains gènes de manière autocrine ou paracrine et notamment des gènes de protéines à action antivirale (HARTMANN 2015).

Les interférons de type I sont donc autant des immunomodulateurs que des molécules antivirales. Néanmoins la commercialisation d'interféron ω en médecine vétérinaire (Virbagen® Omega) contre les rétrovirus félin et le parvovirus canin nous oblige à étudier leur efficacité.

Il faut rester critique sur les différentes études faites et notamment sur les échantillons sélectionnés, sur l'existence ou non de groupes témoins et l'utilisation des interférons. Plusieurs études ne sont pas représentatives, elles ne serviront donc pas de référence.

1. L'interférons humain α

C'est un interféron humain recombiné. À ce titre, il vaut mieux ne pas l'utiliser par voie sous-cutané car des anticorps neutralisants se forment en 3 à 7 semaines. En passant au niveau des muqueuses, il se lie à des récepteurs stimulant les tissus lymphoïdes locaux et entraîne une cascade de réactions immunitaires.

L'interféron α a montré de bons résultats chez le chat notamment contre les rétrovirus. À faible dose, soit 50UI/kg/j *per os* (surtout au niveau des muqueuses buccales) pendant 7 jours puis en semaines alternées pendant 6 mois, suivi par 2 mois d'arrêt et à nouveau 6 mois de traitements, le traitement a montré une amélioration des signes cliniques et de la médiane de survie. Néanmoins la charge virale n'a pas diminué, ce qui signifie que l'interféron agirait peut-être au niveau des autres infections opportunistes (HARTMANN 2015).

Une autre étude sur l'interféron α à plus faible dose (10UI/kg au même rythme que le traitement précédemment cité) par voie orale a aussi montré de très bons résultats avec une augmentation de la médiane de survie, une diminution des signes cliniques ainsi qu'une stabilisation intéressante du ratio CD4/CD8 (PEDRETTI *et al.* 2005).

Pour le FeLV, l'interféron α a montré de bons résultats à faible dose (30UI/kg PO avec le même rythme de traitements que précédemment) chez des chats infectés expérimentalement, améliorant la médiane de survie ainsi que les signes cliniques. Néanmoins une autre étude portant sur des chats de clientèle infectés naturellement n'a pas donné de résultats intéressants. Le stade d'infection lors du début du traitement joue sûrement un rôle important (HARTMANN 2015).

Ainsi l'interféron α humain peut être utilisé en clinique contre les rétrovirus félin assez rapidement d'autant plus qu'il est commercialisé en médecine humaine à des prix relativement accessibles (entre 70 et 160 euros par flacon en fonction du poids de l'animal).

2. L'interférons félin ω

L'interféron félin ω est commercialisé par Virbac sous le nom commercial de Virbagen® Omega 10MU (million d'unité = 10^6 UI). C'est le seul produit à avoir une AMM vétérinaire et devrait donc être utilisé en première intention. La notice conseille 3 traitements de 5 jours consécutifs à J0, J14 et J60 à la posologie de 1MU/kg, sous-cutané, soit 1.10^6 UI/kg.

Les différentes études faites sur l'interféron ω à cette posologie n'ont pas montré d'effets réels.

Une étude a voulu mettre en évidence les bienfaits du traitement Virbagen®, mais elle montre uniquement qu'il y a une amélioration de l'excrétion de virus concomitants tels que le FHV-1 et le FCV. L'étude ne porte que sur 16 animaux avec certains chats infectés par le FIV et d'autres par le FeLV et sans groupe témoin (GIL *et al.* 2013).

Les études les plus intéressantes montrent que l'interféron ω peut, a priori, améliorer le tableau clinique des animaux infectés par le FIV. Une première étude à 10^5 UI/kg PO pendant 90 jours consécutifs a montré une amélioration clinique, mais cette étude n'a pas de groupe placebo. Une autre étude avec un contrôle placebo, avec un traitement à la dose préconisée par le Virbagen® n'a montré aucune amélioration clinique, ni hématologique (HARTMANN 2015).

Pour le FeLV, une étude assez complète montre une amélioration de l'espérance de vie ainsi que de la clinique. Néanmoins, aucune mesure de virémie n'a été faite durant cette étude. Au vu des résultats de l'interféron α , on peut aussi penser qu'il agirait sur des infections opportunistes (HARTMANN 2015).

À ce jour, les résultats sont contradictoires. Il semblerait que l'interféron félin ω puisse améliorer l'état de santé des chats infectés et limiter les infections opportunistes. Mais le traitement tel qu'il est proposé par Virbac est assez décrié. Il dépendrait surtout du stade de l'infection comme indiqué dans la notice et son efficacité semble assez aléatoire en fonction des cas. Néanmoins il est toujours intéressant dans le cadre d'une multi-thérapie avec des antiviraux pour améliorer le confort de vie de l'animal et son espérance de vie.

Le Virbagen® a été étudié à ses débuts pour le traitement pour la PIF. Il persiste encore dans l'esprit de certains qu'il aurait une efficacité contre la PIF et améliorerait le confort de vie de l'animal. Différentes études prouvent qu'il n'en est rien : l'interféron ω n'a aucun effet sur la PIF (RITZ, EQBERINK, HARTMANN 2007).

Une étude portant sur l'utilisation de l'interféron ω contre le FCV a montré qu'il n'améliorait pas les signes cliniques du chat mais qu'il permettait de diminuer la virémie plus rapidement (BALLIN *et al.* 2014).

En conclusion, les interférons α et ω peuvent être utilisés dans le traitement d'infections rétrovirales mais pas seulement. En effet ils semblent avoir des effets sur les infections virales opportunistes que sont le FHV ou le FCV par exemple. Ils doivent être inclus dans une multi-thérapie, que ce soit pour améliorer le confort de vie des animaux ou pour traiter certaines affections. L'interféron ω est celui qui doit être utilisé en première intention selon le principe de la cascade vétérinaire, puisqu'il y a un médicament avec AMM. Néanmoins les différentes études montrent qu'il est possible de discuter de la posologie, du mode d'administration ou du bien-fondé de l'utilisation de l'interféron α .

Conclusion sur l'utilisation des antiviraux chez le chat en pratique

Nous avons vu que le chat est une espèce très intéressante en terme d'utilisation d'antiviraux. De nouvelles découvertes sont faites tous les ans et permettent d'avancer dans le traitement de certaines pathologies. Malgré le fait que beaucoup d'études sont encore dépendantes des recherches en médecine humaine et manquent de résultats *in vivo*, certaines sont exclusivement à visée vétérinaire et permettent d'avancer de manière considérable.

Les résultats présentés à ce jour permettent aux cliniciens d'utiliser les antiviraux de plus en plus couramment pour traiter ou améliorer le confort de vie de l'animal. Dans certains cas, la monothérapie peut ne pas suffire et il faut associer plusieurs molécules antivirales pour obtenir des résultats optimaux.

Les antiviraux offrent donc un espoir supplémentaire en médecine vétérinaire féline courante dans le traitement des maladies virales, qui, jusqu'à ce jour étaient traitées de manière uniquement symptomatique.

II. Étude des virus affectants le chien et des traitements antiviraux existant

Contrairement au chat, les recherches sur l'espèce canine restent encore marginales. Le chien est pourtant affecté par des pathologies virales que l'on retrouve plus ou moins fréquemment en pratique. Il y a donc un réel intérêt à traiter de manière non symptomatique ces pathologies. Les affections virales ne présentant pas de traitement ou de recherches encourageantes ne seront pas développées.

A. La parvovirose canine

La parvovirose est une pathologie contagieuse très présente, surtout chez le chiot. Il faut une prise en charge rapide de l'animal pour augmenter ses chances de récupérations.

1. Biologie du parvovirus canin

1.1. Le virus

a. Classification

Comme son nom l'indique, le virus de la parvovirose canine (CPV-2) appartient à la famille des *Parvoviridae*. C'est un *Protoparvovirus*, étant considéré comme un variant de l'espèce « Carnivore protoparvovirus 1 ». Il faut le différencier du CPV-1 (ou CnMV), qui provoque

des avortements et des mortalités néonatales, qui est un *Bocaparvovirus* (DECARO, BUONAVOGLIA 2012).

Appartenant au même genre et espèce que le parvovirus félin, les deux virus sont très similaires (GODDARD, LEISEWITZ 2010).

b. Structure

Le CPV-2 est un virus assez simple. Les *Protoparvovirus* sont de petits virus (20-25nm) non enveloppés. Le génome est sous forme d'ADN simple brin de 5kb. Le génome possède deux cadres de lectures importants, l'un permettant l'expression de protéines non structurales (NS 1 et 2) et l'autre exprimant les protéines de la capsid (VP1 et 2). L'ADN est au sein d'une capsid icosaédrique constitué à 90% de la protéine VP2 et à 10% de la protéine VP1 (TRUYEN, PARRISH 2013).

Certaines études parlent de la protéine VP3 qui est en fait le résultat du clivage de VP2 par une protéase de la cellule hôte. (DECARO, BUONAVOGLIA 2012)

c. Propriétés physico-chimiques

Les parvovirus sont des virus très résistants au milieu extérieur et aux différents désinfectants. Ils peuvent survivre plusieurs semaines à température ambiante et plusieurs mois dans des milieux souillés. Le virus est très résistant aux variations de pH (entre 3 et 9) et de température. Il est donc très difficile de se débarrasser du virus dans le milieu extérieur. Il faut donc nettoyer minutieusement les lieux contaminés avant désinfection à l'eau de Javel. (SCOTT 1980; HARTMANN 2015)

d. Le cycle viral

Le virus s'attache et pénètre au sein de la cellule hôte par endocytose à l'aide des protéines structurales. VP2 étant nécessaire pour l'interaction avec la cellule hôte. Lors de la pénétration membranaire via un endosome, la protéine VP1 dévoile une fonction de phospholipase A2 nécessaire à la sortie de l'endosome. Puis le virion rejoint le noyau grâce aux transporteurs intracellulaires et pénètre dans celui-ci.

Une fois dans le noyau, un ADN viral double brin est synthétisé par la cellule hôte. L'ADN double brin est transcrit en ARNm par la cellule hôte en phase S puis la machinerie cellulaire va traduire cette ARNm en protéines virales. La protéine NS2 joue un rôle essentiel dans la pénétration du nucléus ainsi que dans l'assemblage des virions. Le cycle va donc se

poursuivre avec la fabrication de nouveaux virions, puis la lyse cellulaire permettant la sortie de ces virions (KERR *et al.* 2012; STUETZER, HARTMANN 2014; SPITZER, PARRISH, MAXWELL 1997; TRUYEN, PARRISH 2013; COTMORE *et al.* 1997).

1.2.La maladie

a. Pathogénie

Le virus se réplique d'abord au niveau de l'oropharynx 18 à 24 heures après l'infection. Deux jours après l'infection, le virus se réplique dans l'ensemble du corps. Étant un virus à ADN simple brin, le CPV-2 a besoin d'une ADN polymérase. Le virus infecte donc des cellules en phase S de division cellulaire. On le retrouve en premier lieu au niveau des cellules à fort pouvoir mitotique, soit notamment l'épithélium digestif, surtout au niveau des cryptes intestinales ainsi que la moelle épinière. (GODDARD, LEISEWITZ 2010; DECARO, BUONAVOGLIA 2012)

b. Expression clinique

La forme la plus courante de parvovirose entraîne une entérite hémorragique et mucoïde quasiment pathognomonique avec des vomissements incoercibles bien souvent chez le chiot âgé de moins de six mois. Les premiers signes cliniques sont non spécifiques, le chien présente tout d'abord une anorexie, une léthargie et de la fièvre. La diarrhée hémorragique et les vomissements entraînent une déshydratation importante pouvant mener à un choc hypovolémique. Le chien est très douloureux à la palpation abdominale, l'entérite pouvant conduire à une intussusception dans le pire des cas. Cette entérite peut aussi via une dysbiose, favoriser une entérite bactérienne à *E.coli* pouvant conduire à une septicémie (GODDARD, LEISEWITZ 2010).

Le parvovirus provoque une lymphopénie importante (DECARO, BUONAVOGLIA 2012).

Le taux de létalité peut dépasser 70% chez le chiot mais reste très faible chez l'adulte (inférieur à 1%) (DECARO, BUONAVOGLIA 2012).

Le très jeune chiot peut être infecté *in utero* ou avant 8 semaines de vie si la mère n'est pas vaccinée. Dans ce cas, le parvovirus peut infecter les cellules cardiaques, créant des lésions myocardiques multifocales avec des points de nécroses, entraînant la mort des chiots en 24h (GODDARD, LEISEWITZ 2010; DECARO, BUONAVOGLIA 2012).

2. Les traitements antiviraux

Le traitement de la parvovirose canine repose avant tout sur le traitement symptomatique. Il n'y a pas à ce jour de traitement antiviral strict. L'oseltamivir a pendant un temps été considéré comme une molécule intéressante mais une étude bien menée a montré son inefficacité lors de parvovirose canine (SAVIGNY, MACINTIRE 2010).

Il faut donc se pencher sur les traitements antiviraux à visée immunomodulatrice.

2.1. L'interféron félin ω , seul traitement à AMM contre la parvovirose canine

Il s'agit du même traitement que pour les chats, Virbagen® Omega. Deux études ont évalué l'efficacité du traitement à base d'interféron ω selon l'AMM soit 2.5 MU/kg sur 3 jours. Les deux études, faites en doubles aveugles avec des groupes témoins et placebo, présentent de bons résultats. La mortalité est significativement réduite mais encore présente dans les groupes traités et observés durant les premiers jours du traitement. Les signes cliniques sont, eux aussi, significativement diminués (DE MARI *et al.* 2003; MARTIN *et al.* 2002).

2.2. Les facteurs de transfert

Les facteurs de transfert (TFs) sont des petites molécules (<5kDa) qui potentialisent la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Ils sont synthétisés par les cellules immunitaires et permettent d'augmenter l'expression de cytokines. On retrouve ces TFs dans le colostrum et le jaune d'œuf notamment. Une étude très récente en double aveugle contre placebo a testé l'effet des TFs chez les souris face à la salmonellose et chez le chien face à la parvovirose. Les chiens sont soignés de manière symptomatique et le groupe test reçoit une seule dose de 5mg (SC) de TFs issue de sérum caprin. Il a été démontré dans cette même étude que les TFs n'étaient pas virucides mais qu'ils augmentaient la production d'interféron γ . Cet interféron a notamment la capacité d'activer les macrophages. Il y aurait donc une activité antivirale augmentée mais aussi une activité antibactérienne évitant possiblement les septicémies.

Les résultats de cette étude montrent une diminution significative du taux de mortalité, passant de 68% pour le groupe placebo à 32% pour le groupe test (WILLEFORD, SHAPIRO-DUNLAP, WILLEFORD 2017).

En conclusion, il ne faut pas hésiter à utiliser les interférons pour le traitement de la parvovirose canine. À ce jour, c'est le seul traitement avec AMM vétérinaire et il semble réduire le taux de mortalité des chiens présentant des signes cliniques lorsqu'il est accompagné d'un bon traitement symptomatique. La récente étude pourrait permettre, à terme, de proposer un traitement avec des TFs. Il faudra définir une posologie exacte mais il semblerait qu'une seule injection puisse considérablement améliorer le traitement de la parvovirose du chien et probablement d'autres pathologies puisqu'ils agissent aussi contre la salmonellose chez la souris. Ces molécules sont donc des molécules d'avenir et il faudra suivre les futures études.

B. La maladie de carré

La maladie de carré est une maladie en recrudescence en France à cause de la mauvaise couverture vaccinale. C'est une maladie grave avec des symptômes très diverses qui est difficile à diagnostiquer et contre laquelle le praticien ne possède aucun traitement spécifique à ce jour.

1. Biologie du virus de la maladie de carré

1.1. Le virus

a. Classification

Le virus de la maladie de carré (CDV) est un virus appartenant à la famille des *Paramyxoviridae* et tout comme le virus de la rougeole, c'est un *Morbillivirus* (genre) (LOOTS *et al.* 2017).

b. Structure

Le CDV est un gros virus (100-250nm) sphérique enveloppé à ARN négatif simple brin (Figure 11).

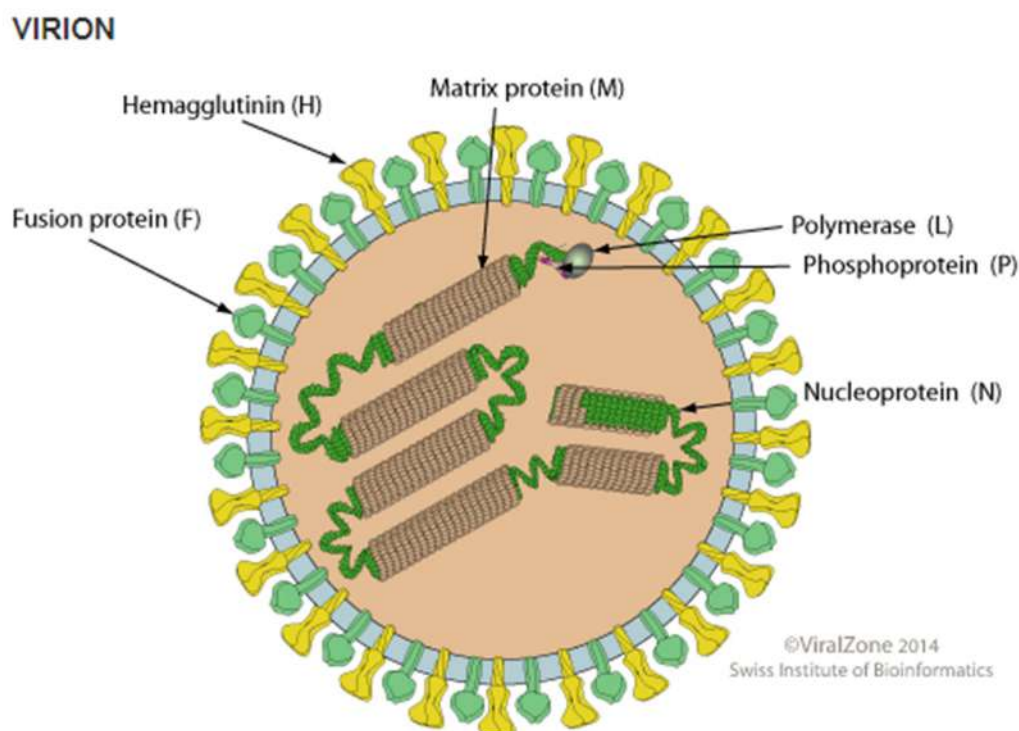


Figure 11. Schéma d'un virion de Morbillivirus (d'après *Viral Zone 2014*)

Le génome mesure 15kb et possède 6 gènes codant pour 6 protéines essentielles. Il y a deux protéines d'enveloppe importantes que sont l'hémagglutinine (H) (à activité hémagglutinante et neuraminidase) et la protéine de fusion (F). La protéine M est la protéine de matrice se trouvant sur la face interne de l'enveloppe. La capside est hélicoïdale et est composée de la nucléoprotéine (N) chaperonnant le génome. En plus de ces quatre protéines de structure, le génome viral code aussi pour deux autres protéines, les protéines P et L, permettant la transcription du génome viral après sa pénétration dans la cellule hôte (LOOTS *et al.* 2017).

c. Propriétés physico-chimiques

Comme tous les virus enveloppés, le CDV est fragile dans le milieu extérieur. Il est très sensible à la dessiccation et aux UV. À température ambiante il peut survivre entre 20 minutes et 3h dans un exsudat. Il peut survivre plusieurs jours autour de 0 degré s'il se trouve dans de la matière organique. Le CDV est sensible à tous les désinfectants et produits de nettoyage classiques (LOOTS *et al.* 2017).

d. Le cycle viral

Le cycle viral est un cycle lytique. Le virus s'attache à la cellule hôte grâce à la protéine H puis l'enveloppe virale fusionne avec la membrane plasmique grâce à la protéine F. La nucléocapside pénètre dans le cytoplasme de la cellule hôte. L'ARN est transcrit de manière séquentielle. Les ARNm viraux sont coiffés et polyadénylés dans le cytoplasme de la cellule hôte. La nucléocapside interagit avec la protéine de matrice sous la membrane plasmique puis le virion est libéré par bourgeonnement.

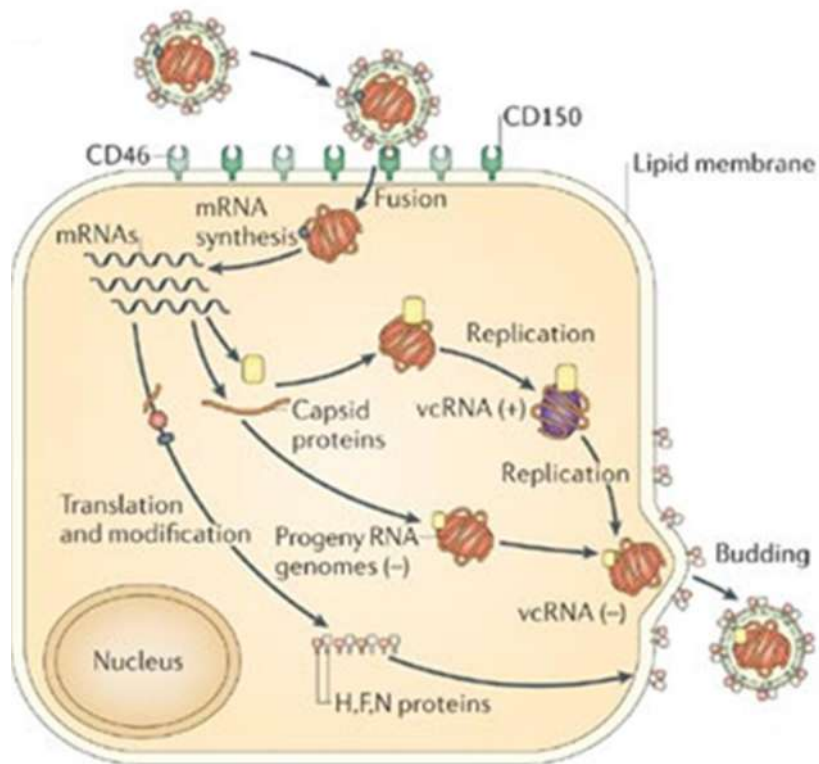


Figure 12. Schéma du cycle viral d'un Morbillivirus (D'après *Nature Reviews* 2016). vcRNA : ARN viral complémentaire

1.2. La maladie

a. Pathogénie

Le CDV est très contagieux. Le mode principal de transmission est l'aérosolisation d'exsudat respiratoire. Tous les fluides corporels peuvent potentiellement être contagieux (DEEM *et al.* 2000).

La période d'incubation dure entre 1 à 4 semaines. Le virus entre par voie respiratoire puis se rend en 24h aux tissus lymphoïdes locaux et bronchiques via les macrophages. Les lymphocytes T sont plus touchés que les lymphocytes B. En 4 à 6 jours le virus a infecté tous les organes lymphoïdes et se retrouve dans le sang, les différents épithéliums et le système nerveux central en 8 jours. À partir du 9^{ème} jour, la pathogénie dépend de la réponse immunitaire humorale et cellulaire de l'animal infecté. Un chien avec les anticorps nécessaires et une réponse immunitaire appropriée détruira le virus sans signes cliniques apparents. Les chiens ayant une réponse humorale retardée présenteront les signes cliniques notamment neurologiques et en lien avec les différents épithéliums infectés. Le virus peut être excrété jusqu'à 90 jours post-infection, même lorsque celle-ci est subclinique (DEEM *et al.* 2000; LOOTS *et al.* 2017; MARTELLA, ELIA, BUONAVOGLIA 2008).

b. Expression clinique

Les premiers signes cliniques sont assez frustes. Le chien infecté présente une fièvre lors de la dissémination du virus à travers le corps. Celle-ci est accompagnée d'une anorexie, un abattement et d'une polyadénomégalie. Un jetage nasal et un épiphora peuvent déjà être observés. Si le chien est bien immunisé, il ne développe pas plus de signes cliniques et récupère en quelques jours. L'infection peut même passer complètement inaperçue.

Si le chien ne développe pas une bonne réponse immunitaire, le virus atteint différents épithéliums entraînant des troubles respiratoires (toux, dyspnée, pneumonie), intestinaux (diarrhée, vomissement), tégumentaires (pustules, hyperkératose des coussinets et de la truffe) et ophtalmologiques (uvéite, conjonctivite, chassie). Le chien peut aussi présenter une hypoplasie de l'émail dentaire très caractéristique.

En plus de ces symptômes graves, la maladie de carré entraîne des symptômes neurologiques. Le virus atteint les neurones provoquant une démyélinisation. Le chien peut présenter les signes d'un syndrome vestibulaire, des convulsions, un nystagmus et une ataxie. La plupart

des chiens ayant commencé à présenter ces symptômes meurent en 2 à 4 semaines post-infection.

Il semblerait que certaines encéphalomyélites tardives de vieux chiens soient dues au virus de la maladie de carré. Cela reste tout de même assez rare (MARTELLA, ELIA, BUONAVOGLIA 2008; DEEM *et al.* 2000).

2. Les traitements antiviraux

À ce jour, il n'y a aucun traitement antiviral reconnu contre la maladie de carré. Seuls les traitements symptomatiques sont recommandés, mais ils ne suffisent pas, notamment lorsque des symptômes neurologiques apparaissent. La recrudescence de la maladie de carré en France donne un intérêt supplémentaire à la thérapie antivirale tant que la couverture vaccinale ne sera pas suffisante.

2.1. La 6-méthylmercaptapurine riboside (6MMPr)

Cette molécule est un inhibiteur de l'amidophosphoribosyltransferase, enzyme essentielle dans la première étape de fabrication des purines. C'est un produit de l'azathioprine (l'azathioprine est donc une prodrogue de la 6MMPr), médicament humain utilisé comme immunosuppresseur. La 6MMPr a déjà montré ses effets antiviraux contre des *Flavivirus* (DE CARVALHO *et al.* 2017).

Une étude très récente *in vitro*, a comparé l'efficacité de la 6MMPr et de la ribavirine face au CDV. La ribavirine est déjà connue comme un bon antiviral *in vitro* face au CDV.

Les paramètres mesurés sont la quantité de particules virales et d'ARN produits dans les cultures cellulaires traitées et non traitées à la 6MMPr, ainsi que dans la culture contrôle traitée à la ribavirine.

Les résultats de cette étude sont très intéressants et montrent que la 6MMPr est plus efficace que la ribavirine à des doses plus basses. De plus, cette molécule a une cytotoxicité plus faible (DE CARVALHO *et al.* 2017).

Néanmoins à ce jour, cette molécule n'est pas commercialisée en tant que telle, on ne connaît pas la posologie nécessaire, ainsi que les effets secondaires possibles chez le chien. Il faudrait donc des études supplémentaires pour affiner ces résultats. De même, il faudrait étudier si le

chien transforme l'azathioprine en 6MMPr *in vivo* et le cas échéant définir la posologie et la toxicité potentielle, car l'azathioprine est un médicament qui ne coûte pas cher (23€ les 100 comprimés de 50mg).

2.2. Les composés naturels extraits des plantes

Les tanins sont des molécules reconnues comme des moyens de défenses efficaces des plantes. Ils ont des capacités antibactériennes, antivirales et antiparasitaires étudiées mais peu exploitées en pratique. Les plantes tanniques peuvent être notamment utilisées contre le parasitisme des animaux d'élevage.

Plusieurs recherches *in vitro* ont étudié l'activité antivirale de ces molécules contre le CDV. Les résultats sont très bons, les tanins inhibant la réplication virale et diminuant la quantité d'ARN viral. Ces résultats sont dans la continuité des résultats évoqués pour le calicivirus félin (CARVALHO *et al.* 2013; GALLINA *et al.* 2011).

Ces résultats sont intéressants et montrent l'intérêt que l'on peut porter à certains composés d'origine naturelle. Néanmoins il n'y a pas d'études *in vivo* sur ces composés permettant de les utiliser en médecine. Il est possible que dans les années à venir, des traitements issus de l'extraction des tanins soient proposés à l'étude et utilisés en médecine vétérinaire de façon préventive ou curative.

En conclusion, il n'y a pas de traitement antiviral utilisable à ce jour contre la maladie de carré. La recrudescence de cas due à une couverture vaccinale non optimale à travers le pays peut donc poser problème. Seuls les traitements symptomatiques sont utilisables en clinique et la guérison n'est pas certaine étant donné la gravité de cette maladie.

Conclusion sur l'utilisation des antiviraux chez le chien en pratique

En conclusion, dans le domaine de la lutte antivirale, contrairement au chat qui présente un intérêt en médecine comparée, le chien reste peu étudié. Il n'y a que les interférons d'utilisables en pratique contre la parvovirose. Pour le reste, il faut se reposer sur les différents traitements symptomatiques déjà existant.

III. Étude des virus affectant le cheval et des traitements antiviraux existant

Il y a de nombreux virus infectant les chevaux. Nous nous intéresserons uniquement aux virus ayant une forte importance sanitaire ou clinique et sur lesquels des recherches sur les antiviraux ont été effectuées. Ainsi, l'herpès virus avec ses conséquences systémiques et la sarcoïdose équine seront les deux pathologies que nous étudierons.

A. Herpès virus

L'herpès est une pathologie importante dans le milieu équin. Les conséquences de l'herpès sont sanitaires et économiques. C'est une affection beaucoup plus problématique chez le cheval que pour les autres espèces.

1. Biologie des herpès virus équins

1.1. Les virus

a. Classification

L'herpès virose du cheval est une entité provoquée principalement par deux virus étroitement liés, les herpès virus équins 1 et 4 (EHV-1 et EHV-4). Ces deux virus sont, tout comme le FHV-1, des *Varicellovirus* appartenant à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* (IZUME *et al.* 2017).

b. Structure et propriétés physico-chimiques

Les structures et les propriétés physico-chimiques de l'EHV-1 et de l'EHV-4 sont similaires à celle du FHV-1 que nous avons déjà développé précédemment. Les deux virus sont très semblables, ce qui entraîne des réactions croisées. Néanmoins, le génome de l'EHV-1 est plus long que celui de l'EHV-4 (148kb contre 144kb) mais ils contiennent tous les deux 76 gènes. Il semblerait que le génome de l'EHV-4 subisse plus de recombinaisons. Cela permettrait d'expliquer les différences cliniques et le tropisme des deux virus. (VAZ *et al.* 2016)

1.2. La maladie

a. Pathogénie et cycle viral

La pathogénie et le cycle viral sont semblables chez tous les *Varicellovirus*. Ainsi nous pouvons nous baser sur la pathogénie et le cycle viral de l'herpès virus félin.

b. Expression clinique

L'herpès virose équine se traduit par trois grandes formes. La forme respiratoire atteint surtout les jeunes chevaux et se manifeste par des symptômes grippaux. Tout d'abord le

cheval présente des signes cliniques généraux avec une fièvre, une anorexie, une apathie puis une rhinopneumonie, de la toux avec un jetage nasal bilatéral muco-purulent. Cette forme est principalement provoquée par l'EHV-4 (PRONOST, FORTIER 2012).

Les herpès virus peuvent aussi provoquer une forme nerveuse avec une myéloencéphalite qui se traduit par une incontinence urinaire, une ataxie pouvant mener à la paralysie totale puis à la mort brutale de l'animal (PRONOST *et al.* 2010; MAXWELL 2017; ANAGHA *et al.* 2016).

Enfin, les herpès virus provoquent des avortements et des maladies néonatales qui peuvent apparaître après une forme respiratoire ou directement sans symptômes préalables. C'est la première cause virale d'avortement chez le cheval. L'EHV-1 est le premier responsable de cette forme clinique. L'avortement se produit lors des derniers mois de gestation, parfois plusieurs années après la primo infection. L'avortement est dû à l'infection des cellules endothéliales de l'endomètre provoquant une thrombose et une ischémie. En cas d'infection du nouveau-né sans avortement, le virus causera des atteintes respiratoires ou organiques graves. Le pronostic est très sombre pour le poulain (PRONOST, FORTIER 2012).

2. Les traitements antiviraux

Les traitements antiviraux testés chez le cheval contre les herpès virus sont des molécules connues utilisables contre de nombreux herpès virus.

2.1. L'acyclovir

Plusieurs études ont été faites sur l'efficacité de l'acyclovir contre les herpès virus équins *in vivo*. Il y a deux traitements possibles. Un traitement *per os* dont la posologie est de 20mg/kg trois fois par jour et un autre en intra veineux à 10mg/kg après avoir dilué l'acyclovir dans une solution saline et en l'administrant sous perfusion lente pendant au moins 1h pour limiter les effets secondaires. Ces traitements coûtent quelques centaines d'euros par jour pour un cheval de 450kg.

Les résultats sont dans l'ensemble assez décevants. Beaucoup d'études ne sont pas significatives. Le traitement ne soigne pas les troubles pulmonaires ou nerveux de manière certaines. (MAXWELL 2017; WONG, MAXWELL, WILKINS 2010)

2.2. Le valaciclovir

Les études sur le valaciclovir ont montré de meilleurs résultats. Le traitement est de 30mg/kg *per os* trois fois par jour pendant 2 jours puis 20mg/kg deux fois par jour pendant 2 semaines. Ce traitement pratiqué dans plusieurs études à différents moments d'infection montre des résultats satisfaisants. En effet, il diminue la réplication virale ainsi que l'intensité des symptômes nerveux et permet d'obtenir un bon taux de survie quand le traitement est fait au maximum deux jours post infection. Pour un traitement commencé plus tard, c'est plus aléatoire. Une étude utilisant ce traitement en plus du traitement habituel symptomatique sur 8 juments infectées naturellement lorsque celle-ci ont présenté les premiers signes d'ataxie se conclue par la survie de 6 animaux (MAXWELL 2017). Une autre étude commençant le traitement 4 à 6 jours post-infection sur 9 juments ne montre pas de bénéfice sur l'intensité de l'ataxie (MAXWELL 2017; WONG, MAXWELL, WILKINS 2010).

En conclusion, le valaciclovir est un très bon traitement contre l'herpès virose équine et contre l'apparition d'une myéloencéphalite. Il peut être utilisé en première intention de manière très précoce. Le valaciclovir est disponible en médecine humaine et coûte environ 1€ le comprimé de 500mg.

2.3. Le ganciclovir

Il semblerait que le ganciclovir présente un intérêt en médecine équine. Le traitement étudié est sous forme intraveineuse à 2.5mg/kg (après l'avoir dilué dans une solution saline) trois fois par jour le premier jour, puis deux fois par jour pendant une semaine. L'étude portant sur 9 juments infectées expérimentalement commence le traitement à partir de 4 à 6 jours post infection durant la phase de symptômes nerveux. Les résultats montrent une diminution significative de la réplication virale ainsi que des signes d'ataxie. Néanmoins cette étude est couplée à celle sur le valaciclovir développée précédemment et les juments avaient déjà reçu la première molécule. (MAXWELL 2017)

En conclusion, le ganciclovir semble intéressant. Il faut quand même rester interrogatif sur l'association entre les deux molécules qui pourrait avoir permis ces résultats. Le ganciclovir est disponible en France sous le nom de Cymevan 500® sous forme de poudre à diluer puis à utiliser en perfusion mais coûte très cher (plusieurs centaines d'euros).

Les traitements antiviraux en médecine équine contre l'herpès virus et ses formes systémiques sont possibles mais relativement chers. Ces antiviraux sont très sûrs d'emploi chez le cheval. Il ne faut pas hésiter à utiliser rapidement le valaciclovir qui donne de bons résultats à un prix abordable. Le ganciclovir peut être utilisé aussi en fonction des moyens du propriétaire.

B. La sarcoïdose équine

La sarcoïdose équine est une maladie très complexe multifactorielle, dont l'étiopathogénie n'est pas complètement comprise. Mais des virus semblent en partie responsables de cette affection, en particulier le papillomavirus bovin.

1. Biologie du papillomavirus bovin

Le papillomavirus bovin est un virus particulier puisqu'il peut se transmettre entre deux espèces différentes. Ce n'est pas un virus spécifique du cheval, même si celui-ci peut être un réservoir.

1.1. Le virus

a. Classification

Les virus qui seraient impliqués dans la sarcoïdose équine sont les papillomavirus bovins de type 1 et 2 (BPV1 et 2). Ces virus sont des *Deltapapillomavirus* (genre) appartenant à la famille des *Papillomaviridae* (FINLAY *et al.* 2009; GEISSHUSLER *et al.* 2016).

b. Structure

Les papillomavirus sont des petits virus (60nm) non enveloppés à ADN double brin (Figure 13). Le génome est circulaire, mesure environ 8kb et se trouve au sein d'une capsid icosaédrique. Un seul brin du génome est transcrit et donne deux types de protéines. Les protéines régulatrices (Early protein) sont produites dans un premier temps, auxquelles succèdent les protéines structurales (Late protein). Les protéines régulatrices nommées E1 à E7 ont des propriétés particulières, par exemple la protéine E5 a des propriétés oncogènes et les protéines E1 et E2 initient la réplication virale (TREWBY *et al.* 2014; WINDISCH *et al.* 2014; BERGVALL *et al.* 2016).

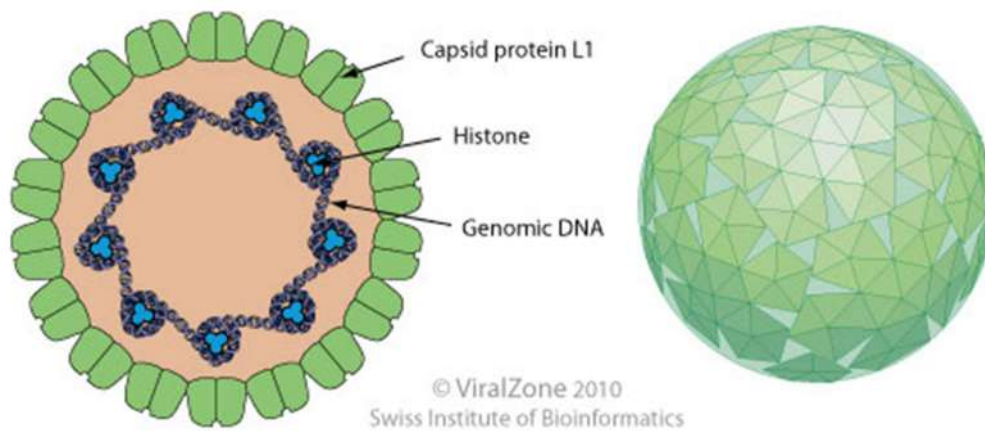


Figure 13. Schéma d'un virion de Deltapapillomavirus (D'après ViralZone 2010)

c. Le cycle viral

Le virus entre dans la cellule hôte par endocytose puis le génome entre dans le noyau de la cellule. Après la transcription et la traduction des gènes précoces, les protéines E1 et E2 permettent la réplication de l'ADN viral. Par la suite, les kératinocytes différenciés ne synthétisent plus d'ADN nécessaire à la cellule et toute la machinerie cellulaire est utilisée pour la formation de nouveaux virions. Il est intéressant de voir l'évolution du cycle en fonction de l'étage cellulaire où se trouve le virus au sein du tissu cutané (Figure 14).

La réplication virale augmente avec la différenciation cellulaire et l'expression des protéines tardives n'a lieu que dans les couches supérieures de l'épiderme (STANLEY 2012).

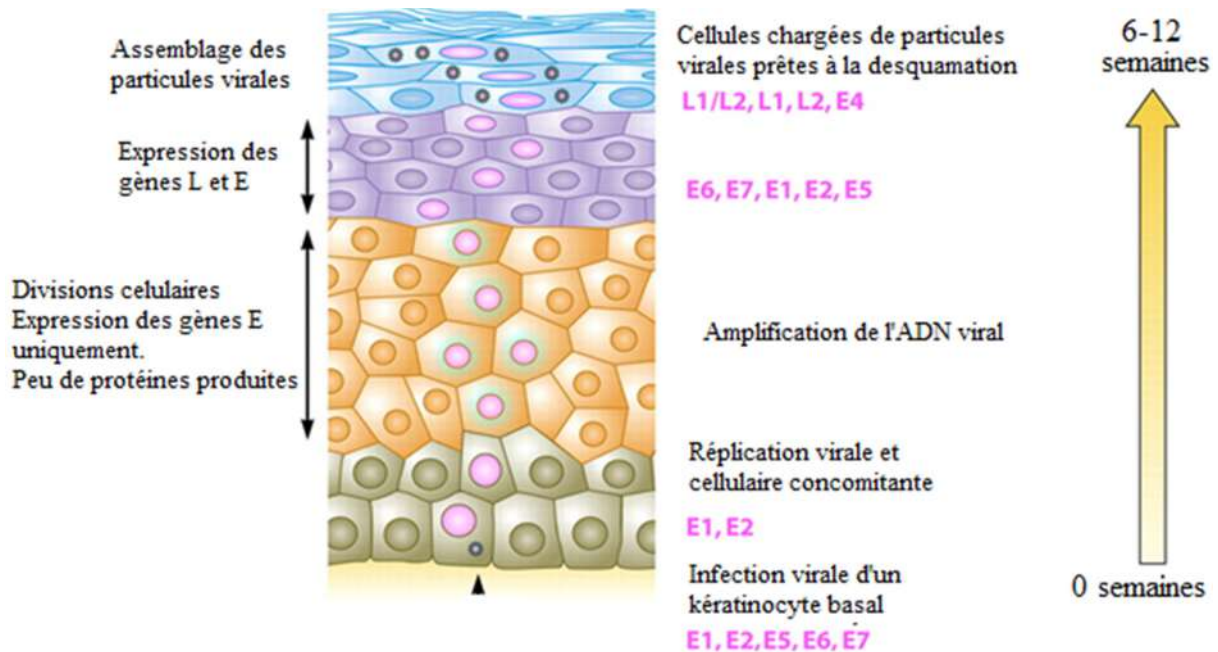


Figure 14. Représentation schématique de l'expression du génome du Papillomavirus humain en fonction de la différenciation cellulaire (STANLEY 2012).

1.2. La maladie

a. Pathogénie

Actuellement, les connaissances sur la sarcoïdose équine indiquent que cette maladie est multifactorielle et dépend aussi de la réponse immunitaire de l'hôte. Par conséquent il y a des prédispositions génétiques qui sont associées à certains allèles leucocytaires. Nous nous intéresserons uniquement au rôle du BPV (GEISSHUSLER *et al.* 2016).

La transmission du BPV se fait par les insectes ou par contact direct au niveau d'une brèche cutanée (plaie, piqûre...). Au départ, les bovins étaient considérés comme seul réservoir naturel du papillomavirus mais une étude récente a démontré qu'il pouvait y avoir des transmissions entre les équidés via des insectes notamment (FINLAY *et al.* 2009). Il n'est donc pas nécessaire d'être à proximité d'un élevage bovin pour voir apparaître des sarcoïdes.

Le papillomavirus infecte les cellules de l'épithélium cutané. Il se réplique en profitant de la réplication et de la différenciation cellulaire. Là où l'infection locale régresse assez spontanément chez les bovins grâce au système immunitaire local, chez le cheval il y a un emballement cellulaire et un échappement au système immunitaire entraînant ainsi ces sarcoïdes. Le BPV possède des capacités d'évitement du système immunitaire grâce aux protéines précoces. La protéine E2 sert à activer ou réprimer la réplication virale. La protéine E5 stimule la croissance cellulaire et permet d'empêcher la présentation des antigènes via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité 1 (CMH 1). Ainsi les fibroblastes infectés échappent à la réponse immunitaire. Une étude a démontré que les oncoprotéines E2 et E7 ont la capacité de réguler l'expression des récepteurs TLR4 au sein des sarcoïdes. Ces récepteurs exprimés par les cellules dendritiques et les macrophages sont essentiels à la réponse immunitaire. C'est une autre démonstration de l'échappement du BPV au système immunitaire (GEISSHUSLER *et al.* 2016; YUAN *et al.* 2010; WINDISCH *et al.* 2014).

b. Expression clinique

La sarcoïdose équine est classée cliniquement en fonction des lésions.

La forme oculte et la forme verruqueuse sont caractérisées par une lésion alopécique plus ou moins hyperkératique avec un petit nodule, en choux fleur pour la forme verruqueuse.

La forme nodulaire se caractérise par des nodules cutanés ou sous-cutanés bien circonscrit plus ou moins ulcérés. Elle est suivie par la forme fibroblastique qui provoque une masse tissulaire importante ulcérée sans toucher les tissus profonds.

La dernière description clinique est la forme maligne, très agressive, multinodulaire, infiltrante avec une possible infiltration lymphatique. Il n'y a pas de métastase mais une forte extension avec un fort taux de récurrence (BERGVALL 2013).

2. Les traitements antiviraux

Les traitements actuels reposent principalement sur la chirurgie avec une prise en charge très précoce et par l'injection locale de produits de chimiothérapie. Il existe aussi des antiviraux ayant montré de bons résultats qu'il ne faut pas négliger.

Les études portant sur les traitements antiviraux montrent des résultats corrects à bons pour deux molécules. Le traitement topique à base d'acyclovir 5%, 2 fois par jour, a été testé sur 63 chevaux pendant 2 mois. Le résultat est positif lorsque la tumeur a totalement régressé. Le taux de succès thérapeutique est de 53% (HASPELAGH, VLAMINCK, MARTENS 2016).

L'imiquimod n'est pas un antiviral au sens strict. C'est un immunomodulateur dont le système de fonctionnement n'est pas encore bien compris. Il agirait sur la synthèse de cytokines et d'interféron α chez l'Homme.

Un traitement à base d'imiquimod 5% a été effectué sur 15 sarcoïdes dans une première étude. Le traitement a été appliqué 3 fois par semaine par les propriétaires durant 32 semaines ou jusqu'à régression totale de la tumeur. Le résultat est considéré comme positif lorsque la tumeur a régressé de plus de 75%. Parmi les 15 tumeurs étudiées, 12 ont régressé de plus de 75% en 6 à 9 semaines et la résolution complète fut obtenue entre 8 et 32 semaines (NOGUEIRA *et al.* 2006).

Une autre étude réalisée dans les mêmes conditions que celle portant sur l'acyclovir par la même équipe, a montré un taux de succès thérapeutique de l'imiquimod 5% de 72% sur 61 sarcoïdes avec un traitement topique 3 fois par semaine (HASPELAGH, VLAMINCK, MARTENS 2016).

L'imiquimod est donc une molécule très intéressante dans la lutte contre la sarcoïdose équine. Ce traitement topique est très sûr et permet d'éviter certaines cicatrices inesthétiques

provoquées par la chirurgie. Utiliser l'imiquimod en première intention est donc une très bonne idée, surtout s'il est utilisé de manière précoce sur des sarcoïdes au stade verruqueux ou nodulaire. On peut aussi l'associer à la chimiothérapie locale.

L'imiquimod est d'autant plus intéressant qu'il se trouve en médecine humaine sous forme de crème à 5%, sous le nom commercial Aldara 5% ®. Le prix est très abordable puisqu'il est environ de 60€ les 12 sachets de crème à usage unique, soit un traitement de 4 semaines.

Il faut donc intégrer l'imiquimod dans le traitement de la sarcoïdose équine en clinique. La sarcoïdose équine représentant un réel problème dans le milieu équin, la possibilité d'un traitement topique simple et efficace ne laissant pas de cicatrices est un réel progrès dans la pratique de la médecine équine.

Conclusion sur l'utilisation des antiviraux en pratique vétérinaire équine

Que ce soit pour l'herpès virose ou pour la sarcoïdose, il existe des traitements antiviraux relativement efficaces offrant de nouvelles armes thérapeutiques. Il est donc important que les vétérinaires les intègrent dans les soins apportés à ces pathologies. Les traitements sont simples et abordables en comparaison de l'importance économique de ces maladies. On peut donc espérer que les antiviraux deviennent à l'avenir des solutions thérapeutiques de première intention et permettront la guérison de nombreux chevaux.

Conclusion générale à l'utilisation des antiviraux en médecine vétérinaire

Tout au long de ce document, différentes molécules antivirales ont été présentées et leur emploi analysé pour le traitement des principales maladies virales chez le chat, le chien et le cheval. Plusieurs de ces traitements ont montré de bons résultats, voire excellents, à des prix parfois relativement intéressants. Certaines maladies sont malheureusement incurables mais il est possible, grâce aux antiviraux, d'améliorer le confort de vie de l'animal et d'augmenter son espérance de vie. Les antiviraux entrent donc désormais dans l'arsenal thérapeutique du clinicien. Les praticiens vétérinaires devront, si possible, les utiliser pour offrir les chances maximales de guérison aux animaux.

Les antiviraux sont d'autant plus efficaces lorsqu'ils sont utilisés précocement, en multi-thérapie et à la bonne posologie. Il est certain que de nouvelles découvertes vont permettre d'augmenter encore l'intérêt de ces molécules et d'affiner leur utilisation pour en faire des traitements de première intention. Il faudra donc suivre attentivement les avancées en la matière dans les années à venir.

Les maladies étudiées ont pour la plupart des vaccins associés. Il est important de rappeler l'importance de la vaccination qui permet de protéger les animaux contre ces virus d'autant plus que les vaccins proposés permettent d'obtenir d'excellents résultats. Seul le vaccin contre le FIV commercialisé aux USA, au Japon et en Europe sous le nom de Fel-O-Vax FIV® est inefficace et ne doit pas être proposé aux propriétaires comme une protection contre le virus de l'immunodéficience féline (WESTMAN *et al.* 2016). Il est du devoir du vétérinaire d'insister sur l'importance de ces vaccins pour limiter l'existence et la propagation de ces maladies.

Au final, l'existence de ces nouveaux traitements en médecine vétérinaire va permettre à terme de modifier les options thérapeutiques des cliniciens et d'offrir de nouvelles chances à l'animal. Cependant, à ce jour, ceux-ci restent encore marginaux et ne sont pas toujours pratique d'utilisation. On ne peut qu'espérer que des antiviraux soient commercialisés par des laboratoires vétérinaires pour offrir une plus grande simplicité d'utilisation à moindre coût. Cette niche thérapeutique est donc très intéressante à exploiter que ce soit sur un plan médical ou économique et rapproche encore un peu la médecine vétérinaire de la médecine humaine.

Bibliographie

ABENTE, E.J, SOSNOVTSEV, S.V, SANDOVAL-JAIME, C, PARRA, G.I, BOK, K et GREEN, K.Y. The Feline Calicivirus Leader of the Capsid Protein Is Associated with Cytopathic Effect. *Journal of Virology*. mars 2013. Vol. 87, n° 6, pp. 3003-3017.

ABRANTES, J, VAN DER LOO, W, LE PENDU, J et ESTEVES, P.J. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Veterinary Research*. Février 2012. Vol. 43. DOI 10.1186/1297-9716-43-12.

ALVES, F et PIMENTA DOS REIS, J.K, 2012. Feline Immunodeficiency. In : *Immunology and Microbiology*. pp. 357-374. Intech. ISBN 978-953-51-0791-0.

AMELLAL, B, ROUZIOUX, C, BLANCHE, S, HURAU, J-M et CALVEZ, V. La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. *Virologie*. Juillet 2004. Vol. 8, n° 4.

ANAGHA, G, RAJ GULATI, B, RIYESH, T et VIRMANI, N, 2016. Genetic characterization of equine herpesvirus 1 isolates from abortion outbreaks in India. *Archives of Virology*. octobre 2016. Vol. 162, n° 1, pp. 157-163.

ANDERSON, M.M, LAURING, A.S, BURNS, C.C et OVERBAUGH, J. Identification of a Cellular Cofactor Required for Infection by Feline Leukemia Virus. *Science*. mars 2000. Vol. 287, n° 5459, pp. 1828-1830.

ARAI, M, EARL, D.D et YAMAMOTO, J.K. Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? *Veterinary Immunology and Immunopathology*. mars 2002. Vol. 85, n° 3-4, pp. 189-204.

BALLIN, A.C, SCHULTZ, B, HELPS, C, SAUTER-LOUIS, C, MUELLER, R.S et HARTMANN, K. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. *Veterinary Journal*. Décembre 2014. Vol. 202, n° 3, pp. 466-470.

BEATTY, J.A. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. *Veterinary Journal*. Août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 174-180.

BERGER, A, WILLI, B, BORETTI, F.S, HARTNACK, S, DREYFUS, A, LUTZ, H et HOFMANN-LEHMANN, R. Feline calicivirus and other respiratory pathogens in cats with Feline calivirus-related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. *BMC Veterinary Research*. novembre 2015. Vol. 11. DOI 10.1186/s12917-015-0595-2.

BERGVALL, K.E, 2013. Sarcoids. *The Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*. 2013. Vol. 29, pp. 657-671.

BERGVALL, M, GAGNON, D, TITOLO, S, LEHOUX, M, D'ABRAMO, C.M, MELENDY, T et ARCHAMBAULT, J. Requirement for the E1 Helicase C-Terminal Domain in Papillomavirus DNA Replication In Vivo. *Journal of Virology*. mars 2016. Vol. 90, n° 6, pp. 3198-3211.

- BISSET, L.R, LUTZ, H, HOFMANN-LEHMANN, R, LUTHY, R et SCHUPBACH, J. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Research*. janvier 2002. Vol. 53, n° 1, pp. 35-45.
- BOESCH, A, CATTORI, V, RIOND, B, WILLI, B, MELI, M.L, RENTSCH, K.M, HOSIE, M.J, HOFMANN-LEHMANN, R et LUTZ, H. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress) on the course of progressive feline leukemia virus infection. *Veterinary Microbiology*. Février 2015. Vol. 175, n° 2-4, pp. 167-178.
- BOL, S et BUNNIK, EM. Lysine supplementation is not effective for the prevention or treatment of feline herpesvirus 1 infection in cats: a systematic review. *BMC Veterinary Research*. novembre 2015. DOI 10.1186/s12917-015-0594-3.
- BOMGAARS, L, THOMPSON, P, BERG, S, ALEKSIC, A et BLANEY, S. Valacyclovir and Acyclovir Pharmacokinetics in Immunocompromised Children. *Pediatr Blood Cancer*. octobre 2008. Vol. 51, pp. 504-508.
- BOOMER, S, EIDEN, M, BURNS, C.C et OVERBAUGH, J. Three distinct envelope domains, variably present in subgroup B feline leukemia virus recombinants, mediate Pit1 and Pit2 receptor recognition. *Journal of Virology*. novembre 1997. Vol. 71, n° 11, pp. 8116-8123.
- CARVALHO, O.V, BOTELHO, C.V, FERREIRA, C.G.T, FERREIRA, H.C.C, SANTOS, M.R, DIAZ, M.A.N, OLIVEIRA, T.T, SOARES-MARTINS, J.A.P, ALMEIDA, M.R et SILVA JUNIOR, A. In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: Implications of structural differences for antiviral design. *Research in Veterinary Science*. octobre 2013. Vol. 95, n° 2, pp. 717-724.
- CATTORI, V, WEIBEL, B et LUTZ, H. Inhibition of Feline leukemia virus replication by the integrase inhibitor Raltegravir. *Veterinary Microbiology*. Août 2011. Vol. 152, n° 1-2, pp. 165-168.
- COGAN, D.C, COTTER, S.M et KITCHEN, L.W. Effect of suramin on serum viral replication in feline leukemia virus-infected pet cats. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 1986. Vol. 47, n° 10, pp. 2230-2232.
- COHN, L.A. Feline Respiratory Disease Complex. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. novembre 2011. Vol. 41, n° 6, pp. 1273-1289.
- COTMORE, S, D'ABRAMO JR, A.M, CARBONELL, L.F, BRATTON, J et TATTERSALL, P. The NS2 Polypeptide of Parvovirus MVM Is Required for Capsid Assembly in Murine Cells. *Virology*. Mai 1997. Vol. 231, n° 2, pp. 267-280.
- DE CARVALHO, O.V, FELIX, D.M, DE CAMARGO TOZATO, C, FIETTO, JLR, DE ALMEIDA, M.R, BRESSAN, G.C, PENA, L.J et SILVA-JUNIOR, A. 6-methylmercaptapurine riboside, a thiopurine nucleoside with antiviral activity against canine distemper virus in vitro. *Virology Journal*. Juin 2017. Vol. 14, n° 1.
- DE MARI, K, MAYNARD, L, EUN, H.M et LEBREUX, B. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Veterinary Record*. janvier 2003. Vol. 152, n° 4, pp. 105-108.
- DE PARSEVAL, A, GRANT, C.K, SASTRY, K.J et ELDER, J.H. Sequential CD134-CXCR4 Interactions in Feline Immunodeficiency Virus (FIV): Soluble CD134 Activates FIV Env for CXCR4-Dependent Entry

- and Reveals a Cryptic Neutralization Epitope. *Journal of Virology*. mars 2006. Vol. 80, n° 6, pp. 3088-3091.
- DECARO, N et BUONAVOGLIA, C. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*. 2012. Vol. 155, pp. 1-12.
- DEEM, S.L, SPELMAN, L.H, YATES, R.A et MONTALI, R.J. CANINE DISTEMPER IN TERRESTRIAL CARNIVORES: A REVIEW. *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. 2000. Vol. 31, n° 4, pp. 441-451.
- DIETRICH, I, HOSIE, M.J et WILLETT, B.J. The role of BST2/tetherin in feline retrovirus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. octobre 2011. Vol. 143, n° 3, pp. 255-264.
- ECKSTRAND, C.D, SPARGER, E.E et PITT, K.A. Peripheral and central immune cell reservoirs in tissues from asymptomatic cats chronically infected with feline immunodeficiency virus. *Plos One*. Avril 2017.
- ETTINGER, S.J et FELDMAN, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine seventh edition*. Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4160-6593-7.
- FINLAY, M, YUAN, Z, BURDEN, F, TRAWFORD, A, MORGAN, I.M, SAVERIA CAMPO, M et NASIR, L. The detection of Bovine Papillomavirus type 1 DNA in flies. *Virus Research*. 2009. Vol. 144, pp. 315-317.
- FOGLE, J.E, TOMPKINS, W.A, CAMPBELL, B, SUMNER, D et TOMPKINS, M.B. Fozivudine Tidoxil as Single-Agent Therapy Decreases Plasma and Cell-Associated Viremia during Acute Feline Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Juin 2011. Vol. 25, n° 3, pp. 413-418.
- GALLINA, L, DAL POZZO, F, GALLIGIONI, V, BOMBARDELLI, E et SCAGLIARINI, A. Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Research*. 2011. Vol. 92, pp. 447-452.
- GASKELL, R, DAWSON, S, RADFORD, A et THIRY, E. Feline herpesvirus. *Veterinary Research*. 2007. N° 38, pp. 337-354.
- GASKELL, R et WILLOUGHBY, K. Herpesviruses of carnivores. *Veterinary Microbiology*. 1999. Vol. 69, pp. 73-88.
- GEISSHUSLER, H, MARTI, E, STOFFEL, M.H, KUHNI, K, STOJILJKOVIC, A, VON TSCHARNER, C, VIDONDO, B, GERBER, V et KOCH, C. Quantitative analysis of infiltrating immune cells and bovine papillomavirus type 1 E2-positive cells in equine sarcoids. *The Veterinary Journal*. octobre 2016. Vol. 216, pp. 45-52.
- GELLER, C, VARBANOV, M et DUVAL, R.E. Human Coronaviruses: Insights into Environmental Resistance and Its Influence on the Development of New Antiseptic Strategies. *Viruses*. novembre 2012. Vol. 4, n° 11, pp. 3044-3068.
- GIL, S, LEAL, R.O, DUARTE, A, MCGAHIE, D, SEPULVEDA, N, SIBORRO, I, CRAVO, J, CARTAXEIRO, C et TAVARES, L.M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter☆. *Research in Veterinary Science*. Juin 2013. Vol. 94, n° 3, pp. 753-763.
- GODDARD, A et LEISEWITZ, A.L. Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* . novembre 2010. Vol. 40, n° 6, pp. 141-1053.

- GOMEZ, N.V, FONTANALS, A, CASTILLO, V, GISBERT, M.A, SURANITI, A, MIRA, G et PISANO, P.B. Evaluation of Different Antiretroviral Drug Protocols on Naturally Infected Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Cats in the late Phase of the Asymptomatic Stage of Infection. *Viruses*. Juin 2012. Vol. 4, n° 6, pp. 924-938.
- GONON, V, 1998. The feline coronavirus. *Virology*. Mai 1998. Vol. 2, n° 3, pp. 205-213.
- GOULD, D. FELINE HERPESVIRUS-1 Ocular manifestations, diagnosis and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2011. Vol. 13, pp. 333-346.
- GREENE, C.E, 2013. *Infectious diseases of the Dog and Cat*. Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-26621-5.
- GREG, W.M, CLOUSER, C.L, PATTERSON, S.E et MANSKY, L.M. Discovery of drugs that possess activity against feline leukemia virus. *Journal of general virology*. Avril 2012. Vol. 93, n° 4, pp. 900-905.
- GUTIERREZ MDEL, M, MATEO, M.G, VIDAL, F et DOMINGO, P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*. Avril 2013. Vol. 13, n° 4, pp. 431-445.
- HARTMANN, K, DONATH, A, EGBERINK, H.F, HORZINECK, M.C, LUTZ, H, HOFFMANN-FEZER, G, THUM, I et THEFELD, S. Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Décembre 1992. Vol. 35, n° 1-2, pp. 167-175.
- HARTMANN, K, KUFFER, M, BALZARINI, J, NAESENS, L, GOLDBERG, M, ERFLE, V, GOEBEL, F.D, DE CLERCQ, E, JINDRICH, J, HOLY, A, BISCHOFBERGER, N et KRAFT, W. Efficacy of the acyclic nucleoside phosphonates (S)-9-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (FPMPA) and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) against feline immunodeficiency virus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Février 1998. Vol. 17, n° 2, pp. 120-128.
- HARTMANN, K et RITZ, S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Mai 2008. Vol. 123, n° 1-2, pp. 172-175.
- HARTMANN, K, STENGEL, C, KLEIN, D, EGBERINK, H et BALZARINI, J. Efficacy and Adverse Effects of the Antiviral Compound Plerixafor in Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2012. Vol. 26, n° 3, pp. 483-490.
- HARTMANN, K, WOODING, A et BERGMANN, M. Efficacy of Antiviral Drugs against Feline Immunodeficiency Virus. *Veterinary sciences*. 2015. Vol. 2, pp. 456-476. DOI 10.3390/vetsci2040456.
- HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. octobre 2011. Vol. 143, n° 3-4, pp. 190-201.
- HARTMANN, K. Efficacy Of Antiviral Chemotherapy for retrovirus-Infected Cats What does the current literature tell us? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015. Vol. 17, pp. 925-939.
- HARTMANN, K. Feline Panleukopenia. *European Advisory Board on Cat Diseases*. novembre 2015.
- HASPELAGH, M, VLAMINCK, L.E.M et MARTENS, A.M. Treatment of sarcoids in equids: 230 cases (2008–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Août 2016. Vol. 249, n° 3, pp. 311-318.

HOOVER, E.A, EBNER, J.P, ZEIDNER, N.S et MULLINS, J.I. Early therapy of feline leukemia virus infection (FeLV-FAIDS) with 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA). *Antiviral Research*. Juillet 1991. Vol. 16, n° 1, pp. 77-92.

HSIEH, L.E, LIN, C.N, SU, B.L, JAN, T.R, CHEN, C.M, WANG, C.H, LIN, D.S, LIN, C.T et CHUEH, L.L. Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Research*. octobre 2010. Vol. 88, n° 1, pp. 25-30.

IWASAWA, A, NIWANO, Y, MOKUDAI, T et KHONO, M. Antiviral activity of Proanthocyanidin against Feline Calicivirus used as a surrogate for Norovirus, and Coxsackievirus used as a representative enteric virus. *Biocontrol Science*. 2009. Vol. 14, n° 3, pp. 107-111.

IZUME, S, KIRISAWA, R, OHYA, K, OHNUMA, A, KIMURA, T, OMATSU, T, KATAYAMA, Y, MIZUTANI, T et FUKUSHI, H. The full genome sequences of 8 equine herpesvirus type 4 isolates from horses in Japan. *The Journal of Veterinary Science*. janvier 2017. Vol. 79, n° 1, pp. 206-212.

JUANBELTZ, R, ESARTE, S.G, URIZ-OTANO, J.I, ECHEVERRIA, A.M, ELIZALDE, I, ZOZAYA, J.M, CASTILLA, J et SAN MIGUEL, R. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgraduate Medicine*. mars 2017. Vol. 129, n° 4, pp. 476-483.

KAYES, S, WANG, W, MILLER, C, MCLUCKIE, A, BEATTY, J.A, GRANT, C.K, VANDEWOUDE, S et BIELEFELDT-OHMANN, H. Role of Feline Immunodeficiency Virus in Lymphomagenesis--Going Alone or Colluding? *Ilar Journal*. mars 2016. Vol. 57, n° 1, pp. 23-37.
DOI <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv047>.

KELLY, BJ, FRAEFEL, C, CUNNINGHAM, AL et DIEFENBACH, RJ. Functional roles of the tegument proteins of herpes simplex virus type 1. *Virus Research*. 2009. Vol. 145, pp. 173-186.

KENYON, J.C et LEVER, A.M.L. The Molecular Biology of Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *Viruses*. novembre 2011. Vol. 3, n° 11, pp. 2192-2213.

KERR, J, COTMORE, S, BLOOM, M.E, LINDEN, R.M et PARRISH, C.R. *Parvoviruses*. Hodder Arnold. ISBN 978-0-340-81198-6.

KIPAR, A et MELI, M.L. Feline Infectious Peritonitis: still an enigma ? *Veterinary Pathology*. mars 2014. Vol. 51, n° 2, pp. 505-526.

KOBA, R, OQUMA, K et SENTSU, H. Overexpression of feline tripartite motif-containing 25 interferes with the late stage of feline leukemia virus replication. *Virus Research*. Juin 2015. Vol. 204, pp. 88-94.

LEWIS, C.S, PORTER, E, MATTHEWS, D, KIPAR, A, TASKER, S, HELPS, C.R et SIDDELL, S.G. Genotyping coronaviruses associated with feline infectious peritonitis. *Journal of general virology*. Juin 2015. Vol. 96, n° 6, pp. 1358-1368.

LI, Y, VAN CLEEMPUT, J, QIU, Y, REDDY, V, MATEUSEN, B et NAUWYNK, HJ. Ex vivo modeling of feline herpesvirus replication in ocular and respiratory mucosae, the primary targets of infection. *Virus Research*. Décembre 2015. Vol. 210, pp. 227-231.

LIU, I.J, TSAI, W.T et CHUEH, L.L. Peptides Corresponding to the Predicted Heptad Repeat 2 Domain of the Feline Coronavirus Spike Protein Are Potent Inhibitors of Viral Infection. *Plos One*. Décembre 2013. Vol. 8, n° 12.

LOOTS, A.K, MITCHELL, E, DALTON, D.L, KOTZE, A et VENTER, E.H. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of general virology*. Avril 2017. Vol. 98, n° 3, pp. 311-321.

LUTZ, H. Feline Leukaemia. *European Advisory Board on Cat Diseases*. Décembre 2015.

MADEIROS SDE, O, ABREU, CM, DELVECCHIO, R, RIBEIRO, AP, VASCONCELOS, Z, BRINDEIRO RDE, M et TANURI, A. Follow-up on long-term antiretroviral therapy for cats infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Avril 2016. Vol. 18, n° 4, pp. 264-272. DOI 10.1177/1098612X15580144.

MAES, R. Felid Herpesvirus Type 1 Infection in Cats: A Natural Host Model for Alphaherpesvirus Pathogenesis. *ISRN Veterinary Science*. 14 novembre 2012. Vol. 2012. DOI 10.5402/2012/495830.

MAGGS, D.J. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus... *American Journal of Veterinary Research*. Mai 2004. Vol. 65, n° 4, pp. 399-403.

MAGGS, D.J. Antiviral Therapy for Feline Herpesvirus Infections. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* . 2010. Vol. 40, pp. 1055-1062.

MARTELLA, V, ELIA, G et BUONAVOGLIA, C. Canine Distemper Virus. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 2008. Vol. 38, pp. 787-797.

MARTIN, V, NAJBAR, W, GUEGUEN, S, GROUSSON, D, EUN, H.M, LEBREUX, B et AUBERT, A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*. octobre 2002. Vol. 89, n° 2-3, pp. 115-127.

MAXWELL, L.K. Antiherpetic Drugs in Equine Medicine. *The Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*. 2017. Vol. 33, n° 1, pp. 99-125.

MCDONNEL, S.J, SPARGER, E et MURPHY, B.G. Feline immunodeficiency virus latency. *Retrovirology*. Juillet 2013. DOI 10.1186/1742-4690-10-69.

MILLER, C et FOGLE, J.E. Administration of Fozivudine tidoxil as a single-agent therapeutic during acute feline immunodeficiency virus infection does not alter chronic infection. *Viruses*. Juin 2012. Vol. 4, n° 6, pp. 954-962.

MORRISSON, J.H, GUEVARA, R.B, MARCANO, A.C, SAENZ, D.T, FADEL, H.J, ROGSTAD, D.K et POESCHIA, E.M. Feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins antagonize tetherin through a distinctive mechanism that requires virion incorporation. *Journal of Virology*. mars 2014. Vol. 88, n° 6, pp. 3255-3272.

MOSTL, K. Feline Infectious Peritonitis. *ABCD Guidelines*. 2015.

NEUMAN, B.W, KISS, G, KUNDING, A.H, BHELLA, D, FAZIL BAKSH, M, CONNELLY, S, DROESE, B, KLAUS, J.P, MAKINO, S, SAWIXKI, G, SIDDELL, S.G, STAMOU, D.G, WILSON, I.A, KUHN, P et BUCHMEIER, M.J. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*. Avril 2011. Vol. 174, n° 1, pp. 11-22.

NIMS, R et PLAUSIC, M. Inactivation of Caliciviruses. *Pharmaceuticals*. mars 2013. Vol. 6, pp. 358-392.

NOGUEIRA, S.A.F, TORRES, S.M.F, MALONE, E.D, DIAZ, S.F, JESSEN, C et GILBERT, S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. *Veterinary Dermatology*. Août 2006. Vol. 17, n° 4, pp. 259-265.

NORELLI, S, EL DAKER, S, D'OSTILLO, D, MELE, F, MANCINI, F, TAGLIA, F, RUGGIERI, A, CICCOCCHI, M, CAUDA, R, CIERVO, A, BARRECA, M.L, PISTELLO, M, BENDINELLI, M et SAVARINO, A. Response of feline immunodeficiency virus (FIV) to tipranavir may provide new clues for development of broad-based inhibitors of retroviral proteases acting on drug-resistant HIV-1. *Current HIV Research*. Juin 2008. Vol. 6, n° 4, pp. 306-317.

OHBA, M, OKA, T, ARAHATA, S, ANDO, T, IKEGAYA, A, TAKAGI, H, OGO, N, ZHU, C, OWADA, K, KAWAMORI, F, WANG, Q, SAIF, L.J et ASAI, A. Antiviral effect of thalflavins against caliciviruses. *The Journal of Antibiotics Tokyo*. Avril 2017. Vol. 70, n° 4, pp. 443-447.

OLSPERT, A, HOSMILLO, M, CHAUDHRY, Y, PEIL, L, TRUVE, E et GOODFELLOW, I. Protein-RNA linkage and posttranslational modifications of feline calicivirus and murine norovirus VPg proteins. *PeerJ*. Juin 2016. DOI 10.7717/peerj.2134.

PEDERSEN, N.C. An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *The Veterinary Journal*. Août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 123-132.

PEDRETTI, E, PASSERI, B, AMADORI, M, ISOLA, P, DI PEDE, P, TELERA, A, VESCOVINI, R, QUINTAVILLA, F et PISTELLO, M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. septembre 2005. Vol. 109, n° 3-4, pp. 245-254.

PERNG, GC et JONES, C. Towards an Understanding of the Herpes Simplex Virus Type 1 Latency-Reactivation Cycle. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2010. pp. 18.

PRONOST, S et FORTIER, C. Les herpèsvirus équin : rôle majeur de l'herpèsvirus équin 1. *Pratique vétérinaire équine*. mars 2012. Vol. 44, n° 173, pp. 7-9.

PRONOST, S, LEON, A, LEGRAND, L, FORTIER, C, MISZCZAK, F, FREYMUTH, F et FORTIER, G. Neuropathogenic and non-neuropathogenic variants of equine herpesvirus 1 in France. *Veterinary Microbiology*. 2010. Vol. 145, pp. 329-333.

QUIGLEY, J.G, BURNS, C.C, ANDERSON, M.M, LYNCH, E.D, SABO, K.M, OVERBAUGH, J et ABKOWITZ, J.L. Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia. *Blood*. septembre 1999. Vol. 95, n° 3, pp. 1093-1099.

QUINN, P.J, MARKEY, B.K, LEONARD, F.C, FITZPATRICK, E.S, FANNING, S et HARTIGAN, P.J, 2011. *Veterinary Microbiology and Microbial disease. Second edition*. Willey-Blackwell. ISBN 978-1-4051-5823-7.

RADFORD, AD, COYNE, K.P, DAWSON, S, PORTER, C.J et GASKELL, R. Feline Calicivirus. *Veterinary Research*. 2007. Vol. 38, pp. 319-335.

RITZ, S, EQBERINK, H et HARTMANN, K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Décembre 2007. Vol. 21, n° 6, pp. 1193-1197.

- RODRIGUES, A.F, ALVES, P.M et COROADINHA, A.S. Production of Retroviral and Lentiviral Genen Therapy Vectors : Challenges in the Manufacturing of Lipid Enveloped Virus. *Viral Gene Therapy*. 2011.
- RONG, S, LOWERY, D, FLOYD-HAWKINS, K et KING, V. Characterization of an avirulent FCV strain with a broad serum cross-neutralization profile and protection against challenge of a highly virulent vs feline calicivirus. *Virus Research*. Août 2014. Vol. 188, pp. 60-67.
- ROYALL, E et LOCKER, N, 2016. Translational Control during Calicivirus Infection. *Viruses*. 2016. Vol. 8, n° 4. DOI 10.3390/v8040104.
- SAVIGNY, M.R et MACINTIRE, D.K. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of veterinary emergency and critical care*. Février 2010. Vol. 20, n° 1, pp. 132-142.
- SCOTT, F.W. Virucidal disinfectants and feline viruses. *American Journal of Veterinary Research*. mars 1980. Vol. 41, n° 3, pp. 410-414.
- SEMENKOW, SL, JOHNSON, NM, MAGGS, D.J. et MARGULIES, BJ. Controlled release delivery of penciclovir via a silicone (MED-4750) polymer: kinetics of drug delivery and efficacy in preventing primary feline herpesvirus infection in culture. *Virology Journal*. Février 2014. DOI 10.1186/1743-422X-11-34.
- SHELDON TAI, SH, NIIKURA, M, CHENG, HH, KRUGER, JM, WISE, AG et MAES, R. Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1). *Virology*. juin 2010. Vol. 401, pp. 215-227.
- SMITH, A.W, IVERSEN, P.L, O'HANLEY, P.D, SKILLING, D.E, CHRISTENSEN, J.R, WEAVER, S.S, LONGLEY, K, STONE, M.A, POET, S.E et MATSON, D.O. Virus-specific antiviral treatment for controlling severe and fatal outbreaks of feline calicivirus infection. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 2008. Vol. 69, n° 1, pp. 23-32.
- SPITZER, A.L, PARRISH, C.R et MAXWELL, I.H. Tropic determinant for canine parvovirus and feline panleukopenia virus functions through the capsid protein VP2. *Journal of general virology*. Avril 1997. Vol. 78, n° 4, pp. 925-928.
- STANLEY, M.A. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*. Avril 2012. Vol. 25, n° 2, pp. 215-222.
- STILES, J. Feline Herpesvirus. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. Août 2003. Vol. 18, n° 3, pp. 178-185.
- STUETZER, B et HARTMANN, K. Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Veterinary Journal*. Août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 150-155.
- SYKES, E, 2013. *Canine and Feline Infectious Diseases*. Elsevier Health Sciences. ISBN 978-1-4377-0795-3.
- SZCZUBIALKA, K, PYRC, K et NOWAKOWSKA, M. In search for effective and definitive treatment of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infections. *RSC Advances*. 2016. Vol. 2.
- TAFFIN, E, PAEPE, D, GORIS, N, AUWERX, J, DEBILLE, M, NEYTS, J, VAN DE MAELE, I et DAMINET, S. Antiviral treatment of feline immunodeficiency virus-infected cats with (R)-9-(2-

phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Février 2015. Vol. 17, n° 2, pp. 79-86.

TAKANO, T, OHYAMA, T, KOKUMOTO, A, SATOH, R et HOHDATSU, T. Vascular endothelial growth factor (VEGF), produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Research*. Juin 2011. Vol. 158, n° 1-2, pp. 161-168.

TANAKA, Y, SATO, Y et SASAKI, T. Suppression of Coronavirus Replication by Cyclophilin Inhibitors. *Viruses*. Mai 2013. Vol. 5, n° 5, pp. 1250-1260.

TEKELIOGLU, B.K, BERRIATUA, E, TURAN, N, HELPS, C.R, KOCAK, M et YILMAZ, H. A retrospective clinical and epidemiological study on feline coronavirus (FCoV) in cats in Istanbul, Turkey. *Preventive Veterinary Medicine*. Avril 2015. Vol. 119, n° 1-2, pp. 41-47.

THIRY, E, ADDIE, D, BELAK, S, BOUCRAUT-BARALON, C, EGBERINK, H, FRYMUS, T, GRUFFYDD-JONES, T, HERTAMANN, K, HOSIE, MJ, LLORET, A, LUTZ, H, MARSILIO, F, PENNISI, MG, RADFORD, AD, TRUYEN, U et HORZINEK, MC. Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009. N° 11, pp. 547-555.

THOMASY, S.M., LIM, C.C, REILLY, CM, KASS, P.H, LAPPIN, M.R et MAGGS, D.J. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 2011. Vol. 72, n° 1, pp. 85-95.

THOMASY, S.M. et MAGGS, D.J. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. *Veterinary ophthalmology*. 2016. Vol. 19, n° Supplement 1, pp. 119-130. DOI 10.1111/vop.12375.

TIAN, J, HU, X, LIU, D, WU, H et QU, L. Identification of Inonotus obliquus polysaccharide with broad-spectrum antiviral activity against multi-feline viruses. *International Journal of Biological Macromolecules*. Février 2017. Vol. 95, pp. 160-167.

TIAN, J, LIU, D, LIU, Y, WU, H, JIANG, Y, ZU, S, LIU, C, SUN, X, LIU, J et QU, L. Molecular characterization of a feline calicivirus isolated from tiger and its pathogenesis in cats. *Veterinary Microbiology*. Aout 2016. Vol. 192, pp. 110-117.

TILLEY, L.D, MELLBYE, B.L, PUCKETT, S.E, IVERSEN, P.L et GELLER, B.L. Antisense peptide-phosphorodiamidate morpholino oligomer conjugate: dose-response in mice infected with *Escherichia coli*. *The journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 59, n° 1, pp. 66-73.

TODD, M.J, SEMO, N et FREIRE, E. The structural stability of the HIV-1 protease. *Journal of Molecular biology*. octobre 1998. Vol. 283, n° 2, pp. 475-488.

TORRE, S, POLYAK, M.J, LANGLAIS, D, FODIL, N, KENNEDY, J.M, RADOVANOVIC, I, BERGHOUT, J, LEIVA-TORRES, G.A et KRAWCZYK, C.M. USP15 regulates type I interferon response and is required for pathogenesis of neuroinflammation. *Nature Immunology*. janvier 2017. Vol. 18, n° 1, pp. 54-63.

TREWBY, H, AYELE, G, BORZACCHIELLO, G, BRANDT, S, SAVERIA CAMPO, M, DEL FAVA, C, MARAIS, J, LEONARDI, L, VANSELOW, B, BIEK, R et NASIR, L. Analysis of the long control region of bovine papillomavirus type 1 associated with sarcoids in equine hosts indicates multiple cross-species

transmission events and phylogeographical structure. *Journal of general virology*. Décembre 2014. Vol. 95, n° 12, pp. 2748-2756.

TRUYEN, U et PARRISH, C.R. Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. *Veterinary Microbiology*. Juillet 2013. Vol. 165, n° 1-2, pp. 29-32.

UCKUN, F.M, CAHN, P, QAZI, S et D'CRUZ, O. Stampidine as a promising antiretroviral drug candidate for pre-exposure prophylaxis against sexually transmitted HIV/AIDS. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Février 2012. Vol. 21, n° 4, pp. 489-500.

UCKUN, F.M, CHEN, C.L, SAMUEL, P, PENDERGRASS, S, VENKATACHALAM, T.K, WAURZYNIAK, B et QAZI, S. In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Avril 2003. Vol. 47, n° 4, pp. 1233-1240.

VAZ, P.K, HORSINGTON, J, HARTLEY, C.A, BROWNING, G.F, FICORILLI, N.P, STUDDERT, M.J, GILKERSON, J.R et DEVLIN, J.M. Evidence of widespread natural recombination among field isolates of equine herpesvirus 4 but not among field isolates of equine herpesvirus 1. *Journal of general virology*. mars 2016. Vol. 97, pp. 747-755.

WANG, F, CHEN, C, LIU, X, YANG, K, XU, X et YANG, H. Crystal Structure of Feline Infectious Peritonitis Virus Main Protease in Complex with Synergetic Dual Inhibitors. *Journal of Virology*. Février 2016. Vol. 90, n° 4, pp. 1910-1917.

WEISS, R.C, COX, N.R et BOUDREAU, M.K. Toxicologic effects of ribavirin in cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. Sptembre 1993. Vol. 16, n° 3, pp. 301-316.

WESTMAN, M.E, MALIK, R, HALL, E, HARRIS, M et NORRIS, J.M. The protective rate of the feline immunodeficiency virus vaccine: An Australian field study. *Vaccine*. septembre 2016. Vol. 34, n° 39, pp. 4752-4758.

WILHELMUS, KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Décembre 2008. DOI 10.1002/14651858.CD002898.pub4.

WILLEFORD, B.V, SHAPIRO-DUNLAP, T et WILLEFORD, K.O. Serum Derived Transfer Factor Stimulates the Innate Immune System to Improve Survival Traits in High Risk Pathogen Scenarios. *Drug development research*. Juin 2017.

WILLETT, B.J, ELIZABETH, M.L, MONAGLE, C, LOGAN, N, SCHNEIDER, P et HOSIE, M.J. Enforced covalent trimerisation of soluble feline CD134 (OX40)-ligand generates a functional antagonist of feline immunodeficiency virus. *Molecular Immunology*. Février 2009. Vol. 46, n° 6, pp. 1020-1030.

WILLIAMS, D.L, FITZMAURICE, T, LAY, L, FORSTER, K, HEFFORD, J et BUDGE, C. Efficacy of antiviral agents in feline herpetic keratitis: Results of an in vitro study. *Current eye research*. 2004. Vol. 29, pp. 215-218.

WINDISCH, D, ZIEGLER, C, BURCK, J et ULRICH, A.S. Structural characterization of a C-terminally truncated E5 oncoprotein from papillomavirus in lipid bilayers. *Biological chemistry*. Décembre 2014. Vol. 395, n° 12, pp. 1443-1452.

- WONG, D.M, MAXWELL, L.K et WILKINS, P.A. Use of antiviral medications against equine herpes virus associated disorders. *Equine Veterinary Education*. Avril 2010. Vol. 22, n° 5, pp. 244-252.
- WU, L et BAO, J.K. Anti-tumor and anti-viral activities of Galanthus nivalis agglutinin (GNA)-related lectins. *Glycoconjugate Journal*. Avril 2013. Vol. 30, n° 3, pp. 269-279.
- YAMAMOTO, J.K, SANOU, M.P, ABBOTT, J.R et COLEMAN, J.K. Feline Immunodeficiency Virus Model for Designing HIV/AIDS Vaccines. *Current HIV Research*. 2010. Vol. 8, n° 1, pp. 14-25.
- YANG, WJ, LI, N, LIANG, Y, LI, J, FAN, P.Y, SUN, D.Y, ZHU, Q et WANG, Z. A retrospective cohort study on survival status of AIDS patients among 15 or above-year-olds in Henan province, from 2008 to 2015. *Zhonghua liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Février 2017. Vol. 38, n° 2, pp. 173-178.
- YANG, Z, PHILIPS, J.D, DOTY, R.T, GIRAUDI, P, OSTROW, J.D, TIRIBELLI, C, SMITH, A et ABKOWITZ, J.L. Kinetics and Specificity of Feline Leukemia Virus Subgroup C Receptor (FLVCR) Export Function and Its Dependence on Hemopexin. *The Journal of biological chemistry*. 2010. Vol. 285, pp. 28874-28882.
- YUAN, Z.Q, BENNETT, L, CAMPO, M.S et NASIR, L. Bovine papillomavirus type 1 E2 and E7 proteins down-regulate Toll Like Receptor 4 (TLR4) expression in equine fibroblasts. *Virus Research*. Avril 2010. Vol. 149, n° 1, pp. 124-127.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Stéphane BERTAGNOLI, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Thomas BASSIERE intitulée « **Les antiviraux en médecine vétérinaire : étude bibliographique de l'utilisation des antiviraux chez le chat, le chien et le cheval** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

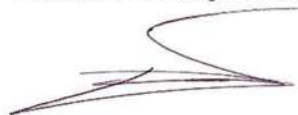
Fait à Toulouse, le 19 octobre 2017
Professeur Stéphane BERTAGNOLI
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christophe PASQUIER



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine ANDRE-OBRECHT

Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

Toulouse, 2017

NOM : **BASSIÈRE**

Prénom : **Thomas**

TITRE : LES ANTIVIRAUX EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'UTILISATION DES ANTIVIRAUX CHEZ LE CHAT, LE CHIEN ET LE CHEVAL

RÉSUMÉ : Les maladies virales sont très fréquentes en médecine vétérinaire. À ce jour, le traitement se résume bien souvent à une prise en charge symptomatique de soutien de l'animal jusqu'à la guérison éventuelle de celui-ci.

Ce manuscrit a pour but de référencer les traitements antiviraux existants en médecine vétérinaire et d'offrir aux cliniciens de nouvelles perspectives de prise en charge.

Pour toutes les maladies étudiées, l'efficacité, la simplicité d'utilisation et le coût du traitement ont été pris en compte. Chez le chat et le cheval, certains résultats sont très encourageants et réalisables en pratique à un prix relativement réduit. Ils devraient désormais permettre d'inscrire les antiviraux dans le panel thérapeutique des vétérinaires.

Chez le chien, les résultats sont plus décevants et nécessitent d'attendre de nouvelles études sur de nouvelles molécules.

MOTS-CLÉS : virus, antiviraux, chat, chien, cheval, médecine vétérinaire, traitements

TITLE : ANTIVIRAL DRUGS IN VETERINARY MEDICINE : REVIEW STUDY OF ANTIVIRAL USE IN CATS, DOGS AND HORSES

ABSTRACT: Viral diseases are frequent in veterinary medicine. To date, treatment is based on symptomatic management to support the animal until possible recovery.

This study aims to review current antiviral treatments in veterinary medicine and to offer clinicians new prospects of supportive management of such cases.

For all the diseases under discussion, the criteria taken into account were efficacy, ease of use and cost of the therapy. For cats and horses, some results are very encouraging and can be achieved in practice at a relatively low price. Henceforth, they should make it possible for antiviral drugs to become part of the veterinary therapeutic panel.

For dogs, results are more disappointing and require further studies on new molecules.

KEY-WORDS: virus, antiviral drugs, cat, dog, horse, treatments, veterinary medicine